

ALISSON PITTOL BRESCIANI

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE
ANTIEMÉTICOS ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA (1984-2006):
REAÇÕES ADVERSAS OU INTOXICAÇÕES?**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2007

ALISSON PITTOL BRESCIANI

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE
ANTIEMÉTICOS ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA (1984-2006):
REAÇÕES ADVERSAS OU INTOXICAÇÕES?**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Marlene Zannin**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2007

Dedico este trabalho aos meus pais, Amílcar e Ivone, e ao meu irmão, Dalton.

AGRADECIMENTOS

Expresso meus mais sinceros agradecimentos, inicialmente, à Prof. Dra. Marlene Zannin, coordenadora do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina e minha Orientadora, que com muita sabedoria, entusiasmo e dedicação soube me conduzir na elaboração deste trabalho. Sempre muito ocupada e atarefada, jamais se negou a me ajudar. Exemplo de profissional, contribuiu muito para a minha formação como médico e como pessoa nestes quatro anos de convivência.

À Dra. Adriana e à Dra. Maria Antônia, médicas do CIT/SC, pelos exemplos e ensinamentos que nortearão minha vida profissional,

Aos meus pais, meus grandes mestres, torcedores e patrocinadores, pelo amor e carinho recebidos,

Ao meu irmão e meu ídolo, com quem aprendi a amar a medicina,

À Shaala Costa, minha maior incentivadora, com quem compartilho a minha vida, por ter sempre uma palavra de consolo e um sorriso no rosto.

Aos meus amigos de turma, em especial Darlan Barboza, Fabrício Jacobsen, Diego Bet, Hugo Távora e Rodrigo Amaral, por sempre terem sido grandes companheiros,

Aos meus colegas do CIT/SC, pela colaboração na realização do trabalho e pela alegre companhia nestes anos.

RESUMO

Introdução: Os antieméticos metoclopramida e bromoprida antagonizam o efeito da dopamina no sistema nervoso central e em outros órgãos e sistemas. Uma vez que ultrapassam a barreira hematoencefálica e não são seletivos para a zona de gatilho quimiorreceptora, há bloqueio de receptores centrais, podendo gerar desordens dos movimentos.

Objetivos: Estudar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC.

Métodos: Foram revisados todos os atendimentos relacionados a antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC, no período de 1984 a 2006.

Resultados: Foram notificados 416 casos de atendimento por metoclopramida (71,9%) e bromoprida (28,1%), com predomínio no sexo feminino (58,4%) e em menores de 4 anos (53,1%). Quanto à categoria da ocorrência, 45,4% dos casos foram classificados como reações adversas, 45,7% como intoxicações e 6,5% como exposições. Dentre as circunstâncias das ocorrências, houve predomínio do uso terapêutico (44,00%), seguido dos acidentes individuais (15,9%), erros de administração (14,67%), tentativas de suicídio (12,01%), automedicação (6,73%) e prescrição médica inadequada (2,16%). A via oral (77,9%) predominou em relação à parenteral (16,6%). As manifestações clínicas iniciaram-se na residência do paciente em 74,5% e nos serviços de saúde em 18,3% dos casos. As mais frequentes foram: hipertonia (57,9%), reações distônicas agudas (56,0%), opistótono (26,31%), crises oculógiras (18,1%) e tremores (16,1%). Em 51,9% dos casos foi necessário o uso de antídotos anticolinérgicos.

Conclusões: A posologia e os critérios para a prescrição de metoclopramida e bromoprida devem ser revistos a fim de diminuir a ocorrência de reações adversas, especialmente em crianças e adultos jovens.

Palavras-Chave: Antieméticos. Intoxicações. Reações Adversas. Distúrbios dos Movimentos

ABSTRACT

Introduction: The antiemetics metoclopramide and bromopride antagonize the dopamine effect in the central nervous system and other organs and systems. Since they cross the hematoencephalic barrier and are not selective to the chemoceptor trigger zone, there is blockade of central receptors, leading to movement disorders.

Objectives: Study the clinical and epidemiological profile of dopaminergic antagonists antiemetics cases registered at CIT/SC.

Methods: All the attendances related to dopamine antagonists antiemetics registered at CIT/SC were reviewed in the period of 1984 to 2006.

Results: A total of 416 cases of attendance for metoclopramide (71,9%) and bromopride were notified (28,1%), with predominance of the feminine sex (58,4%) and in infants below 4 years (53,1%). About occurrence category, 45,4% of the cases were classified as adverse reactions, 45,7% as poisonings and 6.5% as exposures. Among the occurrences circumstances, there was a predominance of therapeutical use (44,00%), followed by individual accidents (15,9%), administration mistakes (14,67%), attempts of suicide (12,01%), self-medication (6,73%) and inadequate medical prescription (2,16%). The oral administration (77,9%) predominated over the parenteral administration (16,6%). The clinical manifestations had initiated in the residence of the patient in 74,5% and in the health care units in 18,3% of the cases. The most frequent ones were: hypertonia (57,9%), acute dystonic reactions (56,0%), opisthotonos (26,31%), oculogyric crisis (18,1%) and tremors (16,1%). In 51,9% of the cases, the use of anticholinergic antidotes was necessary.

Conclusions: The dosage and criteria for prescribing metoclopramide and bromopride must be reviewed in order to diminish occurrence of adverse reactions, especially in children and young adults.

Key words: Antiemetics. Poisonings. Adverse Reactions. Movement Disorders.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o ano da notificação.	31
Figura 2 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado, o ano e a categoria das ocorrências.	31
Figura 3 - Distribuição dos casos de bromoprida registrados no CIT/SC conforme a categoria da ocorrência e o ano da notificação.	32
Figura 4 - Distribuição dos casos de metoclopramida registrados no CIT/SC conforme a categoria da ocorrência e o ano da notificação.	32
Figura 5 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado e as circunstâncias das ocorrências.	33
Figura 6 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o gênero dos pacientes.	34
Figura 7 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a faixa etária dos pacientes.	35
Figura 8 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o local da ocorrência.	36
Figura 9 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e o local da ocorrência.	37
Figura 10 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a via de administração dos medicamentos.	37
Figura 11 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias das ocorrências e a via de administração dos medicamentos.	38
Figura 12 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a microrregião do Estado de Santa Catarina onde os pacientes foram atendidos.	39
Figura 13 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a categoria das ocorrências.	40

Figura 14 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as circunstâncias das ocorrências.	41
Figura 15 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e as circunstâncias das ocorrências.	41
Figura 16 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a classificação das ocorrências.	43
Figura 17 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e a classificação das ocorrências.	43
Figura 18 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a avaliação das ocorrências.	44
Figura 19 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a presença de manifestações clínicas.	44
Figura 20 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos em que os pacientes apresentaram manifestações clínicas registrados no CIT/SC conforme a classe das manifestações clínicas.	45
Figura 21 - Distribuição percentual das principais manifestações extrapiramidais dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC.	45
Figura 22 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a ocorrência de internação hospitalar e o tempo de internação.	47
Figura 23 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o uso de antídotos.	48
Figura 24 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a evolução dos pacientes.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o ano da notificação.....	30
Tabela 2 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado e o gênero dos pacientes.....	34
Tabela 3 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a faixa etária dos pacientes.	34
Tabela 4 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC em pacientes do sexo feminino, conforme a presença de gestação eo seu trimestre.	36
Tabela 5 - Distribuição das principais circunstâncias e categorias das ocorrências em função do medicamento utilizado nos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as circunstâncias das ocorrências.	42
Tabela 6 - Frequência de cada manifestação neurológica/psíquica nos 342 pacientes que apresentaram manifestações clínicas dentre os casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT ₄	5-hidroxitriptamina-4
CIT/SC	Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina
CEPSH	Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos
DIEPSS	Drug-Induced Extrapramidal Symptoms Scale
ES-RS	Extrapramidal Symptom Rating Scale
EV	Endovenoso
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutirico
HU	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
PID	Parkinsonismo induzido por drogas
QT	Quimioterapia
SNC	Sistema Nervoso Central
St. Hans EPS	St. Hans Rating Scale for Extrapramidal Syndromes
TGI	Trato gastrointestinal
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
ZGQ	Zona de gatilho quimiorreceptora

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
SUMÁRIO.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Dopamina	15
2.2 Vômitos	15
2.3 Antieméticos.....	16
2.4 Metoclopramida	17
2.5 Bromoprida.....	18
2.6 Efeitos Adversos	19
2.7 Antieméticos e quimioterapia.....	21
2.8 Antieméticos em crianças.....	22
2.9 Antieméticos em idosos.....	23
2.10 Tratamento do extrapiramidalismo	24
3 METODOLOGIA.....	26
3.1 Desenho do estudo	26
3.2 Local do estudo.....	26
3.3 Amostra	26
3.4 Variáveis estudadas.....	27
3.5 Análise dos dados	29
3.6 Aspectos éticos	29
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	52
6 CONCLUSÕES.....	61

REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO 1 – Ficha de Atendimento do CIT/SC	67

1 INTRODUÇÃO

As reações adversas e intoxicações medicamentosas são um desafio para o clínico, tanto na suspeita diagnóstica quanto no tratamento. A sua ocorrência é crescente, apesar da constante preocupação com a segurança dos medicamentos, devido ao uso indiscriminado de medicamentos e à ampliação das opções que a indústria farmacêutica apresenta.

A importância do estudo das reações adversas e intoxicações relacionadas ao uso de medicamentos está em encontrar grupos de pessoas que tenham risco aumentado para apresentar estes eventos, além de se conhecer as interações medicamentosas e as circunstâncias mais relacionadas. Através dessas informações é que se pode trabalhar na prevenção da ocorrência de manifestações clínicas indesejadas geradas pelos medicamentos.

Cumprе salientar que, por ser mais cômodo tanto para o médico quanto para o paciente, freqüentemente são prescritos medicamentos, muitas vezes de forma indiscriminada, pouco criteriosa, e sem serem avaliados especificamente em cada caso os riscos e benefícios destes para cada paciente. Comumente, até mesmo a posologia não é utilizada de acordo com o preconizado.

Inserido neste contexto, é cada vez mais comum o uso de antieméticos e, conseqüentemente, são muito freqüentes as notificações de reações extrapiramidais secundárias à metoclopramida e à bromoprida junto aos centros de informações toxicológicas. Ainda que a experiência clínica com estes medicamentos tenha revelado uma alta incidência de efeitos adversos, entretanto, eles continuam sendo os mais utilizados por possuírem baixo preço e fácil acesso, embora sua venda deva ser feita apenas sob prescrição médica.

Durante o registro dos casos de ocorrência de manifestações clínicas supostamente devidas ao uso de antieméticos antagonistas dopaminérgicos junto a um centro de referência, o atendente que recebe a notificação imediatamente a classifica em intoxicação ou em reação adversa, a partir de dados da posologia utilizada. Entretanto, quando faltam dados sobre a administração do medicamento, a tarefa torna-se difícil, visto que neste caso o quadro clínico por si só não é capaz de distinguir reações adversas de intoxicações.

A partir da observação da maior incidência de reações adversas aos antieméticos antagonistas dopaminérgicos em crianças e adultos jovens, especialmente no sexo feminino, questiona-se quais seriam os fatores que estariam contribuindo para a concentração das ocorrências nesta faixa etária. Surpreendentemente, poucos estudos são relacionados

diretamente às crianças, e a frequência de eventos adversos nesta faixa etária é difícil de ser determinada. Atualmente, alguns estudos estão sendo realizados para verificar a eficácia e segurança de diversos medicamentos comumente utilizados em crianças, dentre os quais estão a metoclopramida e a bromoprida.

Dentre as hipóteses que poderiam justificar a alta incidência de reações adversas à metoclopramida e à bromoprida em crianças, a que surge mais fortemente é a de que a dose das medicações usadas em crianças estaria muito alta. Desta forma, as crianças estariam, na verdade, sofrendo ‘intoxicações com doses terapêuticas’. Um dos fatores que fala a favor desta hipótese é o fato de as manifestações clínicas das reações adversas e das intoxicações serem muito semelhantes.

Além disso, a falta de critérios para prescrição de medicamentos antieméticos também pode estar contribuindo para aumentar ainda mais a frequência.

Através do conhecimento do perfil dos pacientes cujos casos são notificados aos centros de informações toxicológicas, bem como das circunstâncias das ocorrências, pode-se determinar se a preocupação com as supostas reações adversas à metoclopramida e à bromoprida sofridas por crianças é pertinente ou não, além de abrir-se um caminho para a revisão da dose destes antieméticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dopamina

A dopamina é uma catecolamina neurotransmissora que regula diferentes funções tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico, incluindo fome, síntese e liberação de hormônios e neurotransmissores, pressão arterial e transporte iônico intracelular.¹

Os receptores dopaminérgicos são uma subclasse da superfamília dos receptores ligados à proteína G, que fazem a transdução através da ligação a proteínas G específicas.² Pelo menos cinco distintos receptores dopaminérgicos, chamados D1 – D5, estão expressos no sistema nervoso central, onde controlam funções motoras, estados emocionais e fisiologia endócrina.^{2,3}

O tubo digestivo conta com receptores dopaminérgicos das duas populações clássicas: D1 e D2, estando os receptores D1 localizados principalmente em posição pré-juncional (nas células efetoras), enquanto que os receptores D2 estão tanto em posição pré quanto pós-juncional. Em posição pré-juncional eles exercem um efeito modulatório negativo na liberação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas.^{1,3,4}

A razão para se propor o uso de compostos antidopaminérgicos como procinéticos gastrointestinais vem da observação de que há quantidades significantes de dopamina na parede do trato gastrointestinal (TGI) de diversos mamíferos, onde gera potente inibição da motilidade: redução do tônus do esfíncter esofágico inferior; redução do tônus gástrico e da pressão intragástrica; diminuição da coordenação antroduodenal. Isso ocorre por meio da ativação dos receptores D2, ou seja, o bloqueio destes receptores inibitórios por antagonistas seletivos resulta em um efeito procinético.^{1,5,6}

2.2 Vômitos

O vômito é o meio pelo qual o TGI superior elimina seu conteúdo quando grande parte deste é submetida à irritação excessiva, distensão ou, até mesmo, excitação. Os impulsos transmitidos por aferentes vagais e simpáticos vão até o centro do vômito bilateral no bulbo,

situado próximo ao trato solitário, no nível do núcleo motor dorsal do vago. A seguir, ocorrem reações motoras automáticas, apropriadas para desencadear o ato do vômito. Os impulsos motores do vômito são transmitidos do centro do vômito por meio do V, VII, IX, X, e XII pares cranianos até o trato gastrointestinal superior; e através dos nervos espinhais até o diafragma e os músculos abdominais.^{4, 8}

O centro do vômito recebe sinais do trato gastrointestinal, dos labirintos vestibulares e da zona de gatilho quimiorreceptora. Desta forma, dispõe de receptores dopaminérgicos (D2), serotoninérgicos (tipo 3), histamínicos (H1) e muscarínicos em sua estrutura. A emese é induzida quando estes receptores são ativados por seus respectivos neurotransmissores.^{4, 8, 9}

Assim sendo, os vômitos, além de serem iniciados por estímulos irritativos no próprio trato gastrointestinal, podem ser ocasionados por sinais nervosos provenientes de áreas do sistema nervoso central. Isso ocorre particularmente em pequena área localizada bilateralmente no assoalho do quarto ventrículo, próximo à área postrema, denominada zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ) para o vômito.³ A ZGQ fica no lado sangüíneo da barreira hematoencefálica e por este motivo pode ser alcançada pela maioria das substâncias carregadas pelo sangue, como é o caso dos quimioterápicos e dos antieméticos.^{8, 10}

2.3 Antieméticos

Os procinéticos gastrointestinais promovem ou aumentam a coordenação das contrações das paredes do tubo digestivo, levando a um aumento da motilidade de propulsão e, conseqüentemente, posicionamento mais caudal dos conteúdos luminiais. São considerados drogas de escolha para o tratamento de disfunções motoras da porção superior do trato gastrointestinal, como aquelas associadas à doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia crônica, gastroparesia (secundária ou idiopática) e pseudoobstrução intestinal crônica idiopática.^{11, 12}

Os antieméticos antagonistas dopaminérgicos, dentre os quais estão a metoclopramida e a bromoprida, têm ação procinética no estômago e no intestino delgado, facilitando a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas, além de bloquear a estimulação dos receptores dopaminérgicos no Sistema Nervoso Central (SNC).⁷

2.4 Metoclopramida

A metoclopramida, um derivado da benzamida descoberto há mais de quarenta anos, tem muitas ações mediadas através de receptores dopaminérgicos, mas também tem propriedades agonistas 5-hidroxitriptamina-4 (5-HT₄) moderadas/parciais e propriedades antagonistas de 5-HT₃ em doses mais altas.^{2, 11, 12} O efeito da metoclopramida na zona de gatilho quimiorreceptora, bloqueando os receptores D2, a torna-a útil como um antiemético rotineiro e como antiemético para vômitos induzidos por quimioterápicos, particularmente a cisplatina. Os efeitos estimulatórios no músculo liso gastrointestinal pela metoclopramida são relacionados a sua habilidade de antagonizar o neurotransmissor inibitório, a dopamina; aumentar a liberação de acetilcolina e sensibilizar os receptores muscarínicos do músculo liso gastrointestinal; coordenar a função motora gastro-piloro-duodenal.⁸

Os primeiros estudos clínicos sobre a eficácia da metoclopramida na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios foram publicados na década de 1960.¹³ Sua eficácia é similar, embora levemente menor do que a dos antagonistas seletivos dos receptores serotoninérgicos.¹⁴ A metoclopramida ainda é amplamente utilizada na prática clínica. Entretanto, a relação dose-resposta da metoclopramida na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios nunca foi estabelecida. Livros-texto sugeriram que 10 mg endovenosa (EV) era a dose ótima, embora doses muito mais altas tenham sido usadas para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterápicos.¹¹

Ao contrário de outras drogas da mesma classe, a metoclopramida bloqueia os receptores D2 tanto centralmente quanto periféricamente, visto que esta cruza a barreira hematoencefálica; isso explica o fato de as outras drogas causarem menos efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central.^{9, 10}

A metoclopramida pode ser administrada em adultos na dose de 10 a 15 mg/dose até 4 vezes ao dia; em adultos sob uso de quimioterapia (QT) 1-2 mg/kg 30 minutos antes da QT e a cada 2 a 4 horas. Em crianças, deve ser utilizada na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dose, por via oral, intramuscular ou endovenosa, até 4 vezes ao dia, não devendo ser excedida a dose diária total de 0,5 mg/kg/dia. No caso de emese induzida por quimioterápicos, pode-se utilizar dose de 1 a 2 mg/kg endovenoso 30 minutos antes da QT e a cada 2 a 4 horas.^{6, 15, 16} Há 48 registros de diferentes laboratórios junto ao Ministério da Saúde para comercialização de metoclopramida.¹⁷

A metoclopramida é rapidamente absorvida após administração oral, atingindo pico plasmático em 0,93 hora. Em média, concentrações 1 hora depois a administração de doses de

20 e 40 mg de metoclopramida são 40 e 80 ng/ml, respectivamente, mas pode haver variação individual devido à metabolização hepática de primeira passagem. Após a administração intravenosa de 10 mg de metoclopramida, há uma rápida queda inicial na concentração plasmática, refletindo a sua rápida distribuição no organismo, como é esperado para uma droga básica e lipossolúvel. Cerca de 80% de uma dose oral é excretada na urina, tanto de forma inalterada (20%) quanto em conjugados de sulfato e gluconato.^{6, 15, 18}

O tempo de meia-vida de eliminação da metoclopramida após a administração oral de 10 mg é de 4,2 a 5,1 horas e após administração da mesma dose por via intravenosa ou intramuscular é de 2,6 a 4,6 horas.^{6, 7}

A distribuição da metoclopramida em órgãos específicos se dá principalmente para a mucosa intestinal, fígado e vias biliares. Quantidades menores são encontradas no sistema nervoso central (principalmente área postrema, que contém a zona de gatilho quimiorreceptora), coração e glândulas supra-renais.⁶

A metoclopramida é excretada no leite materno em concentração superior à concentração sangüínea. Pode ser utilizada por gestantes e lactantes, sendo inclusive utilizada, a critério médico, como estimulante da produção de leite (nível de evidência B).¹⁹

2.5 Bromoprida

A bromoprida também é um derivado da benzamida e atua estimulando a motilidade do trato gastrointestinal, aumentando o índice de esvaziamento gástrico e apresentando, assim, propriedades antieméticas.¹⁵ De forma semelhante aos outros derivados benzamídicos, sua ação está relacionada ao bloqueio dos receptores D2 no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal.^{15, 16}

A bromoprida pode ser administrada em adultos na dose de 10 mg de 12/12h ou de 8/8h conforme orientação médica (dose máxima 60 mg/dia); e em crianças 0,5 a 1 mg por quilo de peso, dividida em três tomadas diárias^{15, 16, 20} Há 28 registros de diferentes laboratórios junto ao Ministério da Saúde para comercialização de bromoprida.¹⁷

A bromoprida tem pico sérico em 2,5 a 3 horas (cápsulas), 1 a 1,5 hora (solução oral e gotas) e 30 minutos (parenteral) após a administração. A bromoprida apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 40%) e é metabolizada no fígado. Cerca de 10% a 14% da dose administrada é excretada inalterada através da urina. A meia-vida de eliminação é de 4 a 5 horas.^{15, 18}

Não existem estudos adequados e bem controlados com bromoprida em mulheres grávidas. A bromoprida é excretada pelo leite materno. Dessa forma, não deve ser administrada a mulheres grávidas ou que amamentam, a menos que a critério médico os benefícios potenciais para a paciente superem os possíveis riscos para o feto ou recém-nascido.²⁰

2.6 Efeitos Adversos

O bloqueio dos receptores D2 centrais pode causar reações extrapiramidais e hiperprolactinemia. Todos os antieméticos com propriedades antagonistas dos receptores D2 podem alterar o funcionamento dos gânglios da base, induzindo reações extrapiramidais, embora em diferentes graus.^{1, 21, 22}

Do ponto de vista prático, pode-se definir os gânglios da base como o conjunto de núcleos motores subcorticais, constituídos por cinco estruturas que são o núcleo caudado, o putâmen, o globo pálido, o núcleo subtalâmico e a substância negra. Os gânglios da base estão envolvidos diretamente com o sistema motor, através de uma função moduladora dos movimentos, participando sobremaneira nos processos de planejamento e controle dos movimentos.^{23, 24}

Normalmente, a dopamina exerce influência inibitória sobre os neurônios estriados da projeção direta para o segmento medial do pálido, e efeito excitatório sobre os neurônios da via indireta, que se projetam para o segmento lateral do pálido. Por conseguinte, a perda da dopamina do estriado provoca redução anormal da atividade da via direta, bem como desinibição dos neurônios do pálido medial. Simultaneamente, a atividade excessiva da projeção indireta leva à inibição dos neurônios do pálido lateral, desinibição do núcleo subtalâmico e, desse modo, atividade excitatória excessiva das células do pálido medial.^{24,25} As alterações das vias direta e indireta compõem-se para exacerbar a atividade anormal aumentada das células eferentes do pálido medial, produzindo distúrbios dos movimentos (extrapiramidalismo).^{23, 26}

Os tipos mais frequentes de distúrbios dos movimentos induzidos por drogas são: reações distônicas agudas ou discinesias agudas (contraturas musculares tônicas localizadas em um ou alguns grupos musculares, particularmente na boca, língua e/ou pescoço), rigidez ou hipertonia (tônus muscular aumentado, de natureza uniforme e generalizada, observado através de uma resistência aumentada à movimentação passiva dos membros), acatisia

(sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietude muscular, particularmente nas extremidades inferiores, o que torna difícil que o paciente fique sentado), tremores, parestesias e discinesia tardia.^{1, 23, 27-30}

A prevalência de sintomas extrapiramidais induzidos por droga associada ao uso de metoclopramida e bromoprida deveria ser menor do que aquela associada aos antipsicóticos; porém, o número de pacientes que recebem procinéticos é muito maior do que o daqueles que recebem antipsicóticos, o que faz com que a prevalência de tais sintomas seja maior em pacientes em uso de procinéticos.³¹

Alguns métodos têm sido desenvolvidos para a detecção de sintomas extrapiramidais induzidos por drogas em pacientes em uso de drogas antidopaminérgicas (*Extrapyrimaldal Symptom Rating Scale [ES-RS]*, *St. Hans Rating Scale for Extrapyrimaldal Syndromes [St. Hans EPS]*, *Drug-Induced Extrapyrimaldal Symptoms Scale [DIEPSS]*); entretanto, eles são complicados e difíceis de serem implementados na prática clínica por serem muito extensos ou necessitarem de um médico para sua aplicação.³¹

Dentre as reações adversas encontradas em pacientes submetidos à administração crônica de metoclopramida e bromoprida, os sintomas extrapiramidais induzidos por droga são os mais difíceis para os pacientes conviverem e, por isso, os mais freqüentemente associados com deterioração da sua qualidade de vida.^{29, 32}

Reações extrapiramidais alarmantes são relatadas ocasionalmente em doses terapêuticas. A incidência geral de efeitos colaterais a metoclopramida foi de aproximadamente 11% em grandes estudos, chegando a 34% em estudos cuja dosagem diária variou de 30 a 80mg.^{5, 6, 27} De acordo com os estudos realizados pelo laboratório fabricante do nome de marca referência da metoclopramida⁶, as reações extrapiramidais ocorrem em 1 a cada 500 pacientes tratados com metoclopramida. Porém, estudos prospectivos demonstram que a incidência de eventos distônicos pode ultrapassar 1%.²⁷

Sintomas extrapiramidais ocorrem mais freqüentemente em mulheres do que em homens e em crianças do que em adultos. Ainda que a dosagem apropriada seja administrada, crianças têm risco aumentado para apresentarem efeitos neurológicos indesejados.^{16, 27, 33, 34} Não se sabe até que ponto esta susceptibilidade aumentada se deve a uma hipersensibilidade neurológica.⁶

Enquanto em crianças o sintoma mais característico causado pela metoclopramida é a hipertonia, reações distônicas agudas são raramente observadas em idosos, devido à perda de receptores dopaminérgicos.^{9, 27}

Pacientes diabéticos e/ou com insuficiência renal estão mais sujeitos a reações

extrapiramidais que os demais pacientes, assim como pacientes com história familiar de distúrbios neurológicos e aqueles que estão em tratamento com neuroleptícos.^{9, 27} Geralmente os sintomas iniciam em até 36 horas do início da terapia medicamentosa e desaparecem em 24 horas após a interrupção da terapia.^{18, 27, 35}

Extrapiramidalismo induzido por drogas é mais frequentemente observado em pacientes com um polimorfismo no gene codificador para Citocromo P-450 (CYP2D6), resultando em ausência desta atividade enzimática. Da população caucasiana, 5 a 10% são metabolizadores pobres de CYP2D6. Entretanto, a incidência de efeitos extrapiramidais secundários a metoclopramida é inferior a 5%. Imagina-se que o uso simultâneo de metoclopramida com drogas que são metabolizadas pelo CYP2D6, como antidepressivos e neuroleptícos, pode provocar extrapiramidalismo.⁹

A maior incidência de reações distônicas observada no uso de metoclopramida, comparando-se com levosulpirida ou bromoprida, outros derivados da benzamida, provavelmente reflete o fato de que a metoclopramida é extensivamente usada em doses altas (tanto orais quanto endovenosas) como agente antiemético.¹ Ainda que alguns estudos não tenham encontrado dose-dependência na ocorrência de efeitos adversos à metoclopramida,¹¹ parece claro que os efeitos adversos da metoclopramida no sistema nervoso central aumentam de frequência com o aumento de suas doses,^{10, 18, 27, 36} visto que diversos estudos com metoclopramida em altas doses na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia têm sido realizados, e a metoclopramida tem seu uso limitado pela grande ocorrência de reações extrapiramidais quando a dose da mesma é aumentada.¹⁴

Além das manifestações neurológicas, a metoclopramida pode causar efeitos indesejáveis nos seguintes órgãos e sistemas: cardiovascular (bloqueio cardíaco e taquicardia supraventricular), respiratório (broncoespasmo), hepático (colestase), endócrino (hiperprolactinemia e galactorrêia) e hematológico (neutropenia e metemoglobinemia).^{1, 33, 34}

2.7 Antieméticos e quimioterapia

Estudos clínicos experimentais precoces do uso de metoclopramida em doses tradicionais demonstraram não haver proteção contra vômitos induzidos por drogas antineoplásicas. Estes dados apenas foram reexaminados quando não foi encontrada uma terapia antiemética eficaz para pacientes em uso de cisplatina. Com a repetição dos estudos iniciais, a falta de benefício da metoclopramida em doses usuais para pacientes com vômitos induzidos

por cisplatina foi confirmada. Entretanto, como a metoclopramida foi avaliada em modelos animais onde foi observada uma resposta dose-dependente, foram realizados novos experimentos cujos resultados estabeleceram a superioridade da metoclopramida sobre outras drogas. Estes resultados incentivadores foram seguidos rapidamente por uma série de estudos-piloto projetados para estender o uso da metoclopramida a outras situações clínicas.^{32, 38}

A terapia antiemética para quimioterapia tem evoluído consideravelmente nos últimos dez anos. Entretanto, cerca de 25 a 50% dos pacientes ainda apresentam emese induzida por quimioterápicos durante as primeiras 24 horas da administração, ainda que sejam utilizados os tratamentos antieméticos mais efetivos.^{21, 22} Devido ao fato de ainda não haver um agente antiemético de baixa toxicidade e grande efetividade, muitos estudos têm sido realizados com a metoclopramida e também com outras drogas antieméticas buscando a otimização de suas propriedades antieméticas.

2.8 Antieméticos em crianças

Alguns estudos têm investigado a efetividade da metoclopramida e de outras drogas antieméticas.^{37, 39, 40} Entretanto, a experiência clínica com estas drogas tem revelado uma alta inaceitável da incidência de efeitos adversos, como sedação e reações extrapiramidais. Surpreendentemente, pouquíssimos estudos estão diretamente relacionados a crianças e as frequências de tais eventos adversos em populações pediátricas são difíceis de serem determinadas.³⁸

Vômitos associados a infecções entéricas agudas são um sintoma frequente e desagradável, tanto para crianças quanto para seus pais. Devido a isso, os pediatras sentem-se compelidos a administrar antieméticos quando os pais das crianças pedem para que seja feito algo para que seus filhos parem de vomitar. Embora a “*American Academy of Pediatrics*” (Academia Americana de Pediatria) não possua uma avaliação específica do uso de antieméticos em crianças, no manejo de gastroenterite em crianças ela estabelece que o uso de drogas antieméticas é desnecessário e orienta que os médicos que sentem a necessidade de indicar terapia com antieméticos em determinada situação fiquem alertas para os potenciais efeitos colaterais destas drogas.^{38, 41, 42}

O *Food and Drug Administration* (FDA), (órgão do governo dos Estados Unidos) – inclui, dentre outros medicamentos, a metoclopramida, na “*List of Drugs for Which Pediatric Studies Are Needed*” (Lista de Drogas para as quais Estudos Pediátricos São Necessários), a

qual foi elaborada em conjunto com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos com o objetivo de fomentar estudos para as drogas que mais precisam ser estudadas em crianças para confirmar sua eficácia e segurança. A lista é atualizada anualmente e a metoclopramida figura como uma das drogas da lista desde a sua elaboração, em 2004.^{37, 39}

2.9 Antieméticos em idosos

A metoclopramida pode ser usada em idosos, mas frequentemente causa distúrbios dos movimentos, incluindo parkinsonismo com tremores típicos, rigidez e bradicinesia, principalmente quando utilizada por longo período.^{6, 24, 30} Estes sintomas algumas vezes são irreversíveis, mesmo quando a medicação é suspensa.^{34, 43}

Um estudo realizado em Boston – Estados Unidos –, objetivando determinar se há um aumento ou não no uso de drogas antiparkinsonianas em idosos que fazem uso de metoclopramida, demonstrou que os pacientes, ao fazerem uso de metoclopramida, estavam três vezes mais sujeitos a receber prescrição de levodopa quando comparados com pacientes que não a usavam. Além disso, o risco aumentava com o aumento da dose diária de metoclopramida utilizada pelos pacientes, e a prescrição de drogas anticolinérgicas antiparkinsonianas também era mais frequente em pacientes que utilizavam metoclopramida. Assim sendo, pacientes idosos em uso de metoclopramida são expostos aos riscos de uma terapia medicamentosa desnecessária.⁴⁴

No Congresso Mundial de Doença de Parkinson de 2006, foi apresentado um estudo que demonstrou que até mesmo os neurologistas estão deixando de diagnosticar parkinsonismo induzido por drogas (PID). Do total de pacientes com sintomas parkinsonianos vistos no estudo, 8% (23 de 304) tiveram diagnóstico de PID, cuja maioria já havia sido avaliada por neurologistas que não fizeram o diagnóstico de PID. Em cerca de 30% dos casos (7 de 23), a metoclopramida foi a responsável pelas manifestações clínicas dos pacientes.⁴⁵

A discinesia tardia induzida por metoclopramida é associada com exposição cumulativa a drogas que pode resultar de uso prolongado da droga.³⁰ Ainda que o uso de metoclopramida não deva exceder a 12 semanas, médicos e pacientes não seguem estas recomendações, visto que até 10% dos pacientes fazem uso de metoclopramida por períodos superiores a noventa dias. Por isso, ao prescrever-se metoclopramida por longos períodos, o risco-benefício deve ser cuidadosamente considerado.^{6, 46}

2.10 Tratamento do extrapiramidalismo

Há algumas opções terapêuticas para reações distônicas agudas após a administração de metoclopramida. Em primeiro lugar, o uso de metoclopramida deve ser interrompido, e, em segundo lugar, várias opções terapêuticas podem ser consideradas.³³⁻³⁵

O desbalanço entre agonistas e antagonistas da musculatura pode ser visto quando um antagonista dopaminérgico é administrado. Através de outros neurotransmissores (Gama-aminobutírico (GABA) e acetilcolina), uma ativação extra induz espasmos musculares; o bloqueio destes neurotransmissores inibe a reação distônica.²³ Entretanto, derivados de GABA (como o baclofeno) e agonistas dopaminérgicos (como a bromocriptina) estão disponíveis apenas para uso oral, o que produziria uma demora de 30 minutos para o efeito desejado.^{9, 27}

Por este motivo, a administração intravenosa de anticolinérgicos, como biperideno e prometazina, é o tratamento de escolha para reações distônicas agudas, visto que provê um efeito imediato. Benzodiazepínicos induzem relaxamento muscular imediato e podem ser usados em combinação com anticolinérgicos.^{9, 27}

O biperideno, antídoto mais utilizado em nosso meio, age no sistema nervoso central, bloqueando parcialmente os receptores colinérgicos no corpo estriado, ajudando o balanço da atividade colinérgica e dopaminérgica nos gânglios da base, diminuindo assim a rigidez muscular e os tremores.^{15, 16, 33, 35}

3 OBJETIVOS

Analisar o perfil epidemiológico das notificações pelos medicamentos metoclopramida e bromoprida registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina no período de abril de 1984 a dezembro de 2006.

Demonstrar a incidência de intoxicações e reações adversas pelos medicamentos metoclopramida e bromoprida.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo, retrospectivo, transversal.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no CIT/SC, o único centro de informações de intoxicações de Santa Catarina, e faz parte da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica, que é composta por 31 centros, localizados em 17 estados brasileiros, sendo estes responsáveis pelos registros das intoxicações humanas pelo país. Localizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), o CIT/SC atende em regime de plantão permanente de 24 horas, durante todos os dias do ano, prestando informações na área de Toxicologia aos profissionais de saúde, às instituições hospitalares e à população em geral, principalmente do Estado de Santa Catarina.

3.3 Amostra

Estudaram-se as fichas de atendimento do CIT/SC em que os agentes causadores das ocorrências eram a metoclopramida e/ou a bromoprida, no período de abril de 1984 (fundação do CIT/SC) a dezembro de 2006. Foram excluídos do estudo todos os casos em que houve mais de um agente causador da ocorrência e/ou casos em que a metoclopramida e a bromoprida provavelmente não eram os agentes envolvidos na ocorrência. Estudaram-se 446 fichas de atendimento, dentre as quais 416 foram selecionadas.

O preenchimento das fichas foi realizado pelos plantonistas que atenderam aos casos e pelos que acompanharam a sua evolução. Todos os dados das fichas de atendimento a partir de dezembro de 2002 já estavam armazenados no programa de computador SACIT versão 2.0. As fichas anteriores a esta data foram levantadas, revisadas e digitadas pelo pesquisador,

sendo armazenadas no mesmo programa. As fichas a partir de dezembro de 2002 foram levantadas e revisadas pelo pesquisador.

3.4 Variáveis estudadas

Foram analisadas as seguintes variáveis presentes nas fichas de atendimento do CIT/SC: ano de atendimento, sexo e idade do paciente, local da ocorrência, microrregião, circunstância da ocorrência, via de administração, categoria da ocorrência, classe das manifestações clínicas, manifestações clínicas, princípio ativo do agente, dose do medicamento utilizado, antídotos utilizados, tempo de internação hospitalar e evolução do paciente. (Anexo 1)

As variáveis foram definidas conforme o Manual de Preenchimento da Ficha de Notificações e de Atendimento dos Centros de Assistência Toxicológica (Ministério da Saúde),⁴⁷ sendo as principais descritas abaixo.

- Local de intoxicação:
 - Residência: quando a exposição e/ou intoxicação ocorre no ambiente doméstico;
 - Serviço de Saúde: todo e qualquer local que preste atendimento de saúde;
 - Ambiente Externo: refere-se a toda e qualquer ocorrência em local público de zona urbana ou rural;
 - Escola/Creche: quando a exposição ocorreu na creche ou instituição de ensino;
 - Ignorado: quando, de nenhuma maneira, conseguiu-se determinar o local do atendimento.
 - Outros: todo caso que não puder ser enquadrado nos itens acima.
- Local de atendimento do paciente intoxicado: refere ao ambiente no qual o paciente encontra-se no momento do atendimento do caso pelo CIT/SC.
 - Residência: quando o paciente encontra-se em ambiente doméstico;
 - Serviço de Saúde: todo e qualquer local que preste atendimento de saúde;
 - Ambiente Externo: refere-se a toda e qualquer ocorrência em local público de zona urbana ou rural;
 - Escola/Creche: quando a exposição ocorreu na creche ou instituição de ensino;
 - Desconhecido: quando, de nenhuma maneira, conseguiu-se determinar o local do atendimento.

- Outros: todo caso que não puder ser enquadrado nos itens acima e que deverá ser especificado.
- Circunstância da ocorrência da intoxicação:
 - Acidente individual ou acidental: qualquer caso de intoxicação não intencional por qualquer produto e/ou substância química em uma única vítima;
 - Acidente coletivo: qualquer caso de intoxicação não intencional por qualquer produto e/ou substância química em mais de uma vítima;
 - Prescrição médica inadequada: casos de intoxicação advindos de erros de prescrição médica. Inclui situações decorrentes de erro médico por indicação, via e dose de administração ou receituário ilegível;
 - Erro de administração: utilização pelo próprio paciente ou responsável, ou pelo serviço de saúde, de dose ou via inadequada, em desacordo com a prescrição recebida;
 - Auto-medicação: qualquer caso de administração errônea e/ou de doses inadequadas utilizadas por iniciativa do próprio paciente/ responsável, sem orientação médica;
 - Abuso: inclui os casos de intoxicação e/ou exposição advindos do uso intencional de drogas ilícitas ou lícitas, medicamentos, produtos químicos, plantas, por pessoas, aditas ou não, que busquem efeitos das mesmas, sem intenção suicida;
 - Tentativa de suicídio: inclui os casos advindos de exposição e/ou intoxicação por uso intencional de qualquer substância ou agente, com a finalidade de atentar contra a própria vida;
 - Tentativa de aborto: uso de fármacos ou outra substância pela gestante, de livre e espontânea vontade, com a intenção de provocar aborto;
 - Violência/Homicídio: qualquer situação onde tenha sido administrado um produto ou substância a crianças e/ou adultos por indução, com a finalidade de castigo, tortura, aborto não consentido ou provocar a morte do indivíduo;
 - Outra: quando a circunstância não pode ser classificada nos itens acima;
 - Ignorada: quando a circunstância não pôde ser identificada.
- Evolução:
 - Cura: casos em que se obtém claramente informações que permitem excluir a ocorrência de seqüelas;

- Cura não confirmada: casos em que na última evolução (antes do fechamento do caso) não se obteve informações suficientes para excluir seqüelas eventualmente previstas no caso;
- Seqüela: casos em que claramente obtemos informação de ocorrência de seqüelas;
- Óbito: quando a morte ocorre pela ação direta do agente tóxico ou por alguma complicação decorrente;
- Outra: quando a evolução não pode ser classificada nos itens acima;
- Ignorado: quando a evolução não pôde ser identificada.

3.5 Análise dos dados

Os dados foram armazenados e os cruzamentos foram realizados no programa de computador SACIT versão 2.0, criado e utilizado exclusivamente para o armazenamento de dados dos atendimentos realizados pelo CIT/SC, que contém todas as informações dos registros do banco de dados do CIT/SC.

3.6 Aspectos éticos

O projeto deste trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o protocolo nº 021/2007.

4 RESULTADOS

No período de abril de 1984 (fundação do CIT/SC) a dezembro de 2006, o CIT/SC registrou um total de 446 atendimentos relacionados a antieméticos antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida e bromoprida), dentre os quais 416 obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo. O primeiro caso foi registrado em janeiro de 1985 e o último em novembro de 2006. Dentre os anos estudados, o 2003 foi responsável por 55 (13,3%) casos registrados, revelando-se como o ano de maior número de atendimentos em valores absolutos. Observa-se um aumento progressivo no número de notificações com o decorrer dos anos (Figura 1), embora tenham ocorrido 5 pontos de queda no número de casos, sendo o declínio mais expressivo no ano de 1994, quando comparado com o ano anterior (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o ano da notificação

Ano da Ocorrência	Número de Casos	Porcentagem
1984	0	0,00%
1985	6	1,44%
1986	2	0,48%
1987	3	0,72%
1988	3	0,72%
1989	3	0,72%
1990	6	1,44%
1991	11	2,64%
1992	10	2,41%
1993	10	2,41%
1994	2	0,48%
1995	6	1,44%
1996	13	3,12%
1997	14	3,36%
1998	16	3,86%
1999	26	6,25%
2000	38	9,13%
2001	23	5,53%
2002	35	8,41%
2003	55	13,23%
2004	41	9,86%
2005	43	10,33%
2006	50	12,02%
Total	416	100%

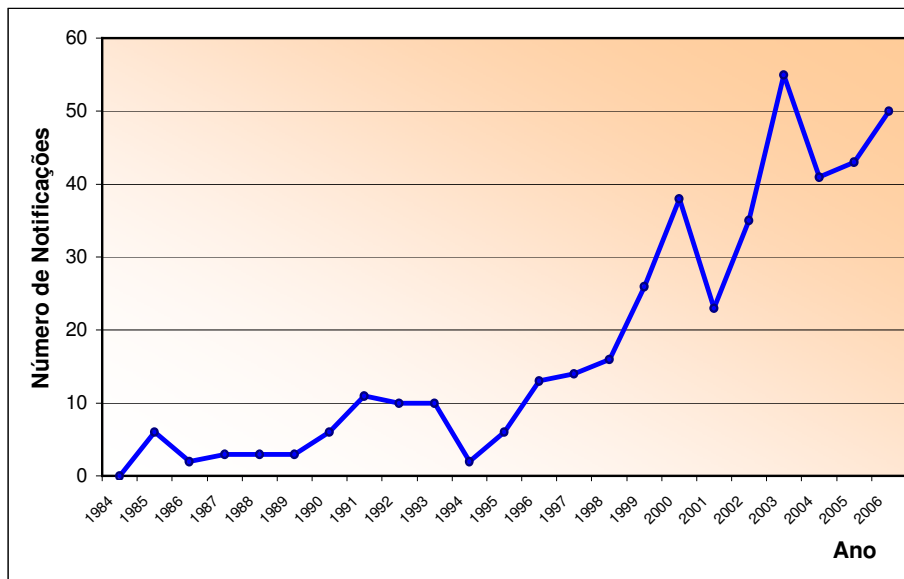


Figura 6 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o ano da notificação.

A Figura 2 apresenta a distribuição anual das notificações, comparando metoclopramida e bromoprida, além de reações adversas e intoxicações. Observa-se uma queda das intoxicações nos últimos anos, com aumento das reações adversas; a metoclopramida apresenta uma tendência ao crescimento no número de casos, enquanto que a bromoprida, apesar de grandes variações, apresenta número estável de notificações.

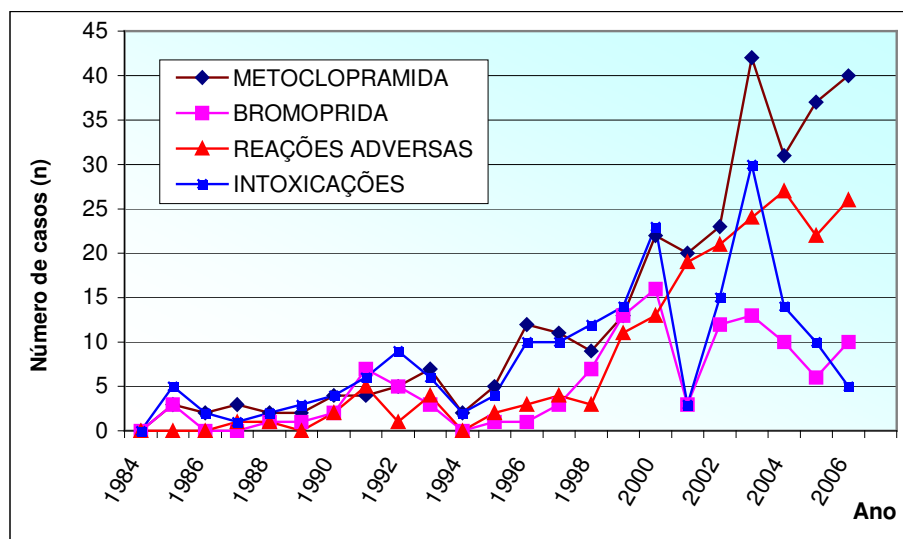


Figura 7 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado, o ano e a categoria das ocorrências.

A Figura 3 e a Figura 4 apresentam, separadamente, a distribuição dos casos de metoclopramida e bromoprida quanto à categoria da ocorrência, podendo-se evidenciar crescimento no número de ocorrências de reações adversas e diminuição no número de intoxicações com ambos os medicamentos. Atentar para a utilização de escalas diferentes nos gráficos para melhor visualização.

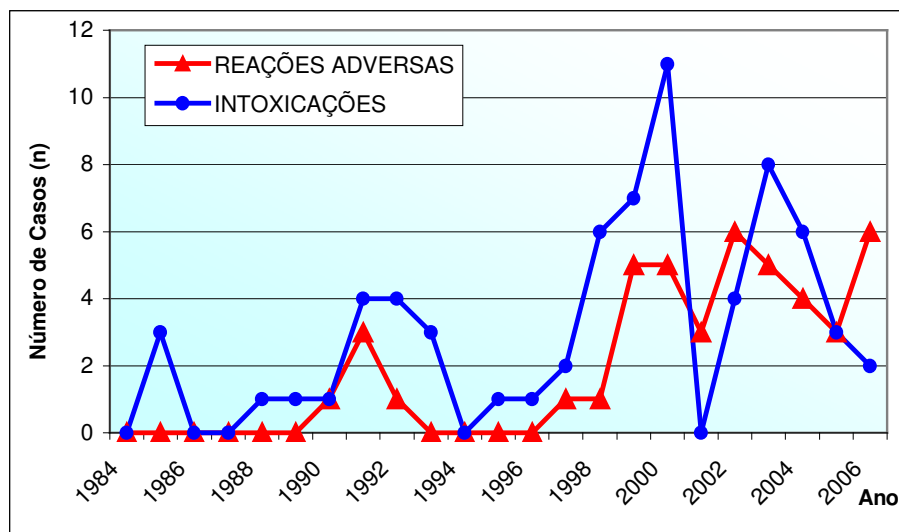


Figura 8 - Distribuição dos casos de bromoprida registrados no CIT/SC conforme a categoria da ocorrência e o ano da notificação.

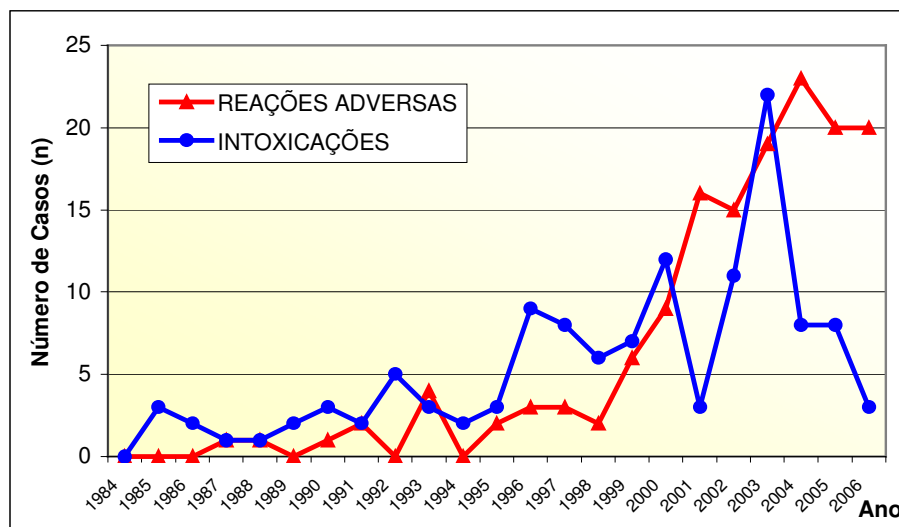


Figura 9 - Distribuição dos casos de metoclopramida registrados no CIT/SC conforme a categoria da ocorrência e o ano da notificação.

Comparando-se as circunstâncias das ocorrências conforme os medicamentos metoclopramida e bromoprida (Figura 5) observa-se em ambas o predomínio do uso terapêutico (48,17% e 30,78% respectivamente), entretanto, nos casos por bromoprida há proporcionalmente mais tentativas de suicídio (22,22%), erros de administração (17,95%) e acidentes individuais (17,95%).

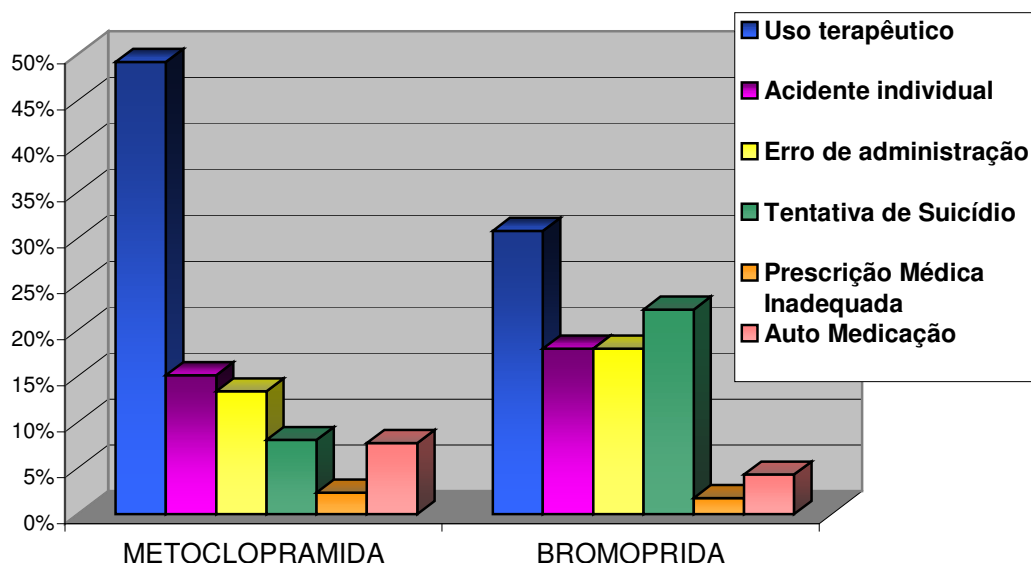


Figura 10- Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado e as circunstâncias das ocorrências.

O gênero mais freqüente nas notificações ao CIT/SC foi o feminino, com 243 (58,41%) casos registrados (Figura 6). O gênero masculino correspondeu a 169 (40,63%) casos registrados. Em 4 (0,96%) casos o gênero não foi informado. A maior freqüência do gênero feminino pode ser evidenciada tanto nos casos que tiveram como agente a metoclopramida quanto nos que tiveram como agente a bromoprida (Tabela 2). A tabela também demonstra o predomínio de casos de metoclopramida (70,91%) quando comparados com os de bromoprida (29,09%).

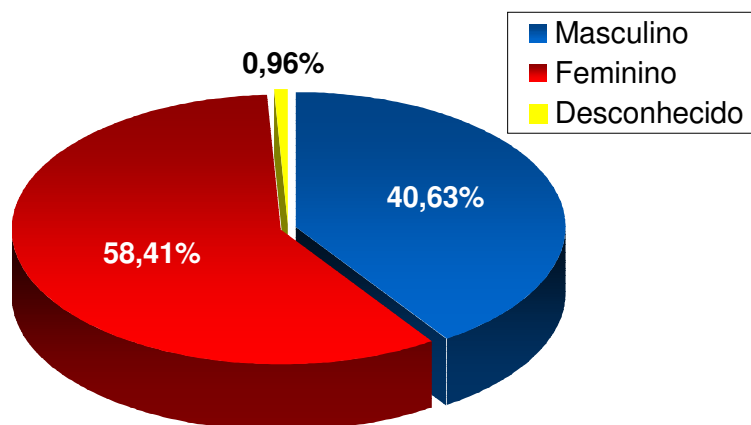


Figura 6- Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o gênero dos pacientes.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado e o gênero dos pacientes.

	Gênero			Total
	Masculino	Feminino	Desconhecido	
Bromoprida	46 (11,06%)	71 (17,06%)		117 (28,12%)
Metoclopramida	123 (29,57%)	172 (41,35%)	4 (0,96%)	299 (71,88%)
Total	169 (40,62%)	243 (58,41%)	4 (0,96%)	416 (100,00%)

O paciente mais jovem estudado possuía 1 mês de idade e o mais velho 71 anos. A Tabela 3 mostra que a faixa etária mais acometida corresponde a de crianças menores de 1 ano (136 casos), que, quando somada à faixa etária de crianças de 1 a 4 anos (85 casos), representam mais da metade (53,12%) do total de notificações no período. Observa-se um amplo predomínio de ocorrências em crianças e adultos jovens, visto que foram registradas apenas 26 ocorrências (6,25%) em pacientes com idade igual ou superior a 30 anos (Figura 7).

Tabela 3 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a faixa etária dos pacientes.

Faixa Etária	Nº de Pacientes	Porcentagem
Menor de 1 ano	136	32,69%

1 a 4	85	20,43%
5 a 9	34	8,17%
10 a 14	47	11,30%
15 a 19	41	9,86%
20 a 29	42	10,09%
30 a 39	16	3,86%
40 a 49	7	1,68%
50 a 59	2	0,48%
60 a 69	0	0,00%
70 a 79	1	0,24%
Desconhecida	5	1,20%

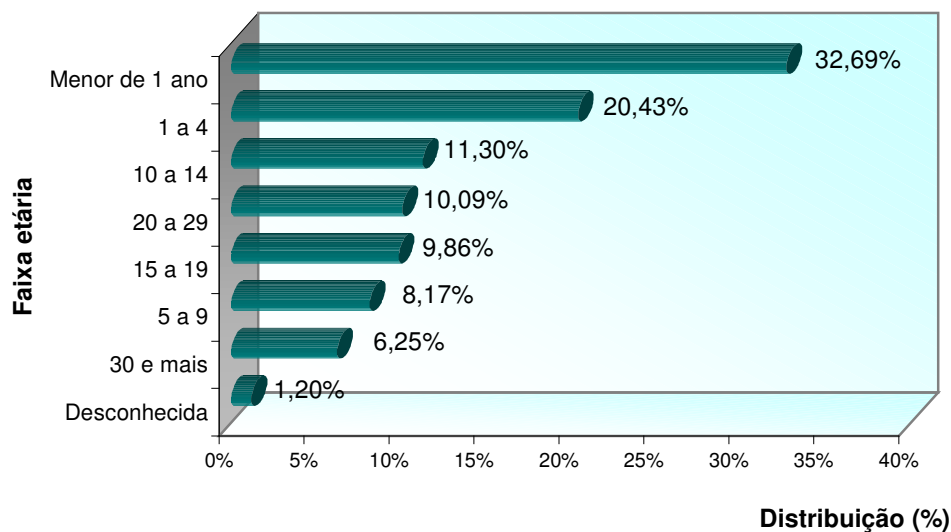


Figura 7 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a faixa etária dos pacientes.

Conforme a Tabela 4, dentre as 243 pacientes do sexo feminino apenas 11 pacientes eram gestantes (4,52%), sendo que 6 estavam no primeiro trimestre (2,47%), 3 no segundo (1,23%), uma no terceiro (0,41%) e uma cujo trimestre era desconhecido (0,41%). A informação era desconhecida ou não foi informada em 33 casos (13,58%) e 199 não eram gestantes (81,90%). Todas as gestantes fizeram uso de metoclopramida.

Tabela 4 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC em pacientes do sexo feminino, conforme a presença de gestação e o seu trimestre.

Gestante	n	%
Não	199	81,90%
1º Trimestre	6	2,47%
2º Trimestre	3	1,23%
3º Trimestre	1	0,41%
Trimestre Desconhecido	1	0,41%
Desconhecido / Não Informado	33	13,58%

Em relação ao local da ocorrência (Figura 8), houve predomínio da ocorrência doméstica (residência), com 74,52% dos casos. As ocorrências em serviços de saúde configuram com o segundo lugar (18,27%). As ocorrências em ambiente de trabalho, em escolas e em outros locais somaram 1,64% dos casos. Em 23 casos o local da ocorrência era desconhecido ou não foi informado.

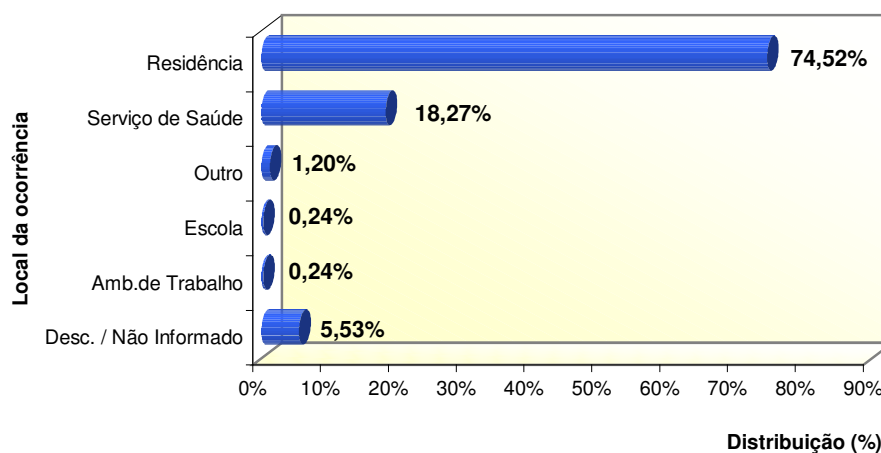


Figura 8 – Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o local da ocorrência.

Tanto nas reações adversas quanto nas intoxicações observa-se predomínio das ocorrências domésticas (68,26% e 84,21% respectivamente), conforme a Figura 9. Entretanto, nas reações adversas observa-se uma quantidade proporcionalmente maior de ocorrências nos serviços de saúde (26,45%) do que nas intoxicações (10,53%).

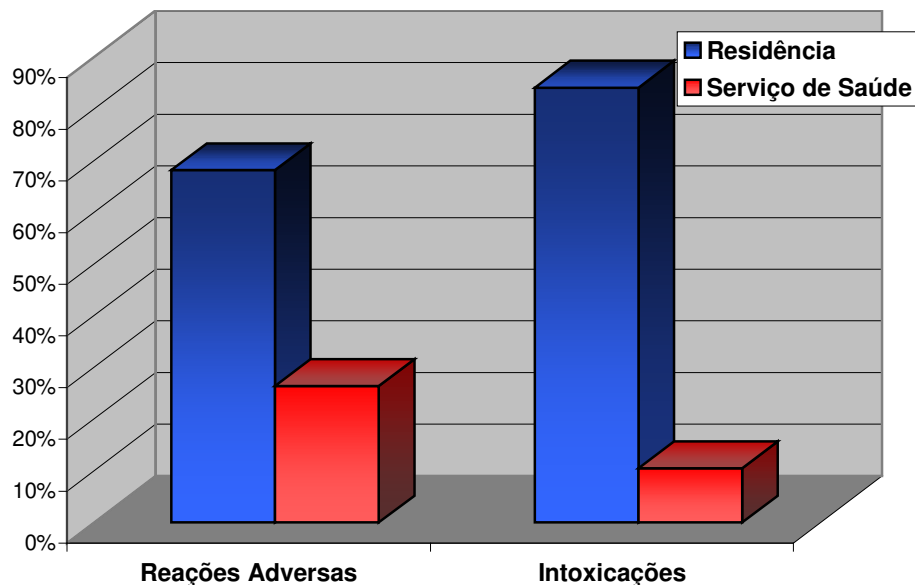


Figura 9 – Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e o local da ocorrência.

Na Figura 10 estão demonstradas as vias de administração dos medicamentos estudados. Na grande maioria dos casos a via de administração foi a oral, com 77,88% dos casos, seguida pelas vias parenteral (16,58%), retal (1,20%) e nasal (0,48%). Em 16 casos (3,86%) a via era desconhecida ou não foi informada.

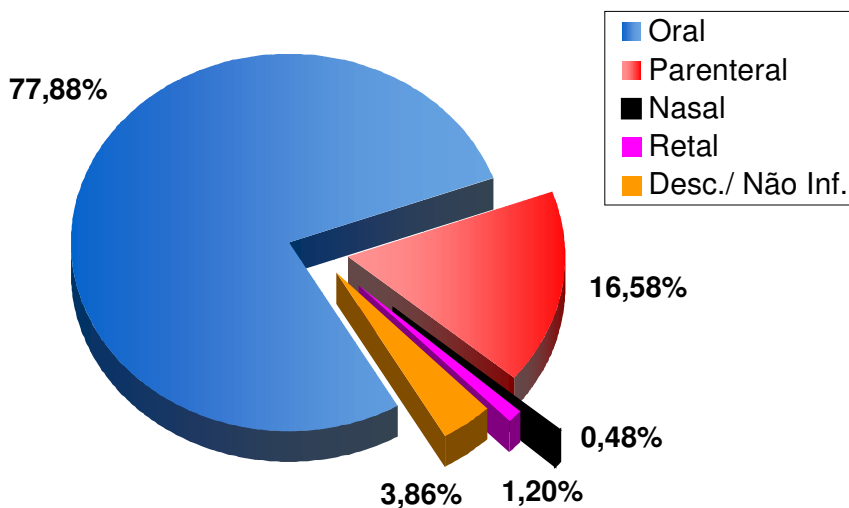


Figura 10 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a via de administração dos medicamentos.

Separando-se apenas as reações adversas e as intoxicações (Figura 11), observa-se em ambas o predomínio da administração por via oral (75,14% e 92,63% respectivamente). Entretanto, há uma quantidade proporcionalmente maior de casos por administração parenteral dentre as reações adversas (21,16%) do que dentre as intoxicações (3,68%).

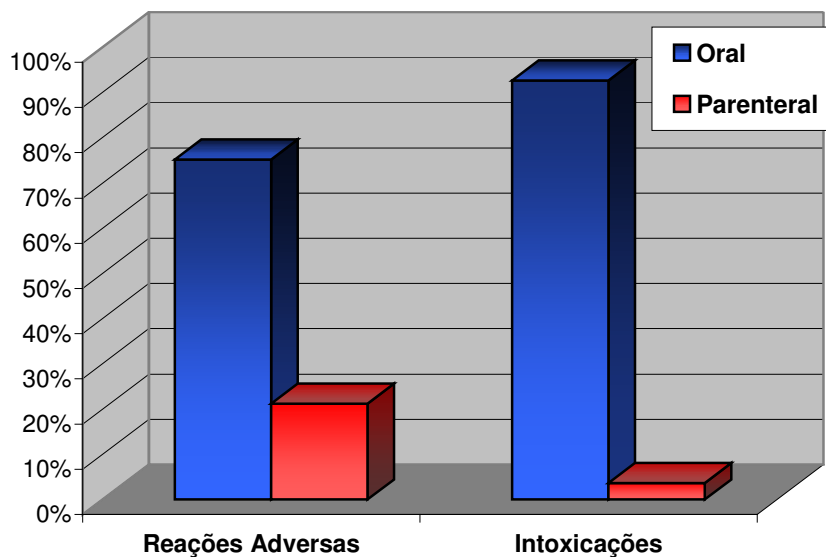


Figura 11 – Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias das ocorrências e a via de administração dos medicamentos.

A Figura 12 mostra a distribuição das notificações de ocorrências por antieméticos antagonistas dopaminérgicos ao CIT/SC conforme a microrregião do estado de Santa Catarina em que os pacientes foram atendidos. Em ordem decrescente, as maiores notificadoras foram: Florianópolis, que com 196 casos é responsável por quase metade das notificações (47,09%); Joinville com 57 casos (13,71%); Blumenau com 42 casos (10,09%).

Microrregiões de Santa Catarina

39

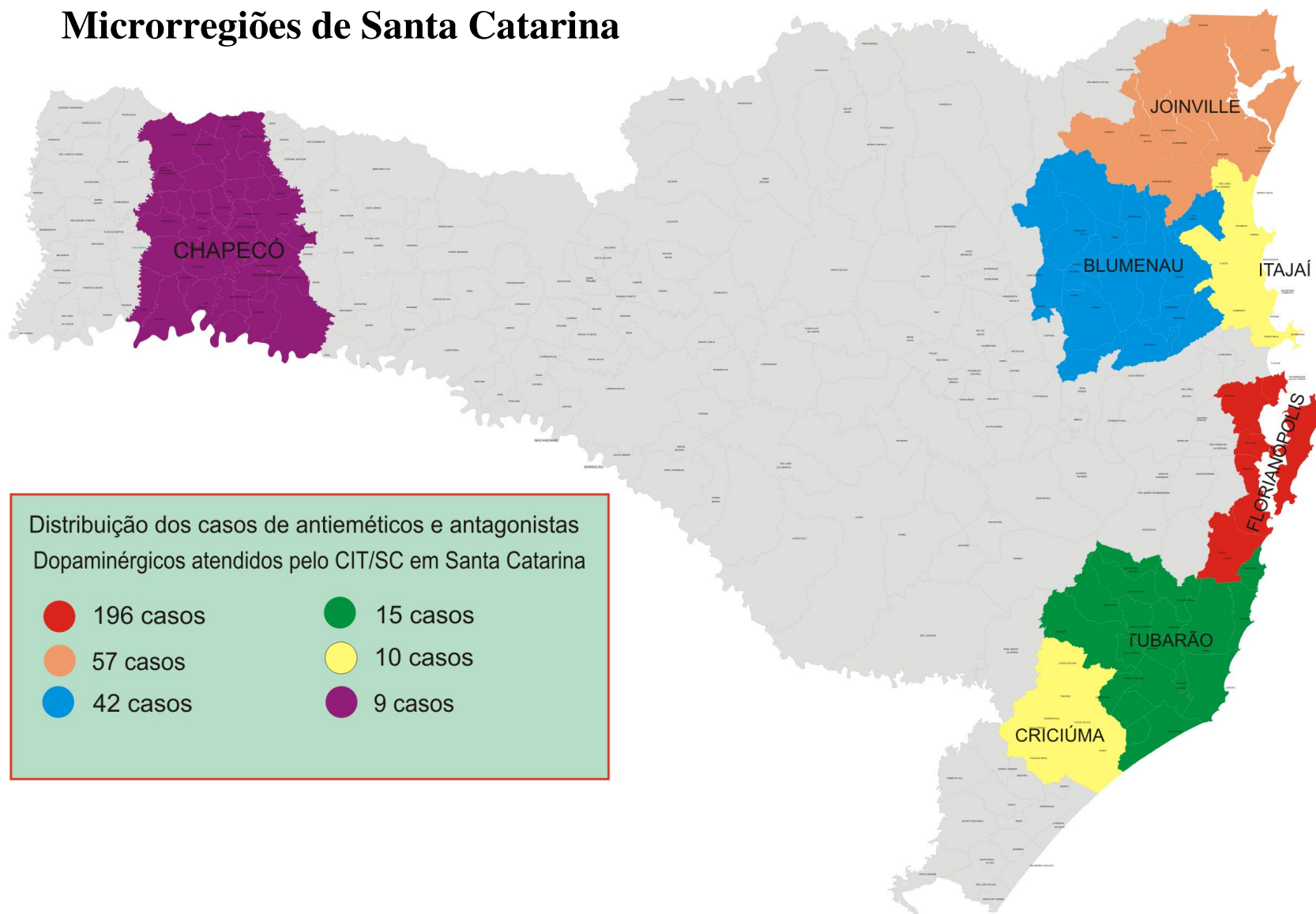


Figura 12 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a microrregião do Estado de Santa Catarina onde os pacientes foram atendidos.

Quanto à categoria das ocorrências (Figura 13), houve amplo predomínio e equilíbrio das intoxicações (45,67%) e das reações adversas (45,43%), totalizando 91,10% dos casos. Vinte e oito casos foram classificados como exposições (6,74%), 6 casos foram classificados como diagnósticos diferenciais com alta suspeição de intoxicação ou reação adversa (1,44%), 2 casos foram classificados como outros (0,48%) e em apenas 1 caso a categoria da ocorrência era desconhecida ou não foi informada (0,24%).

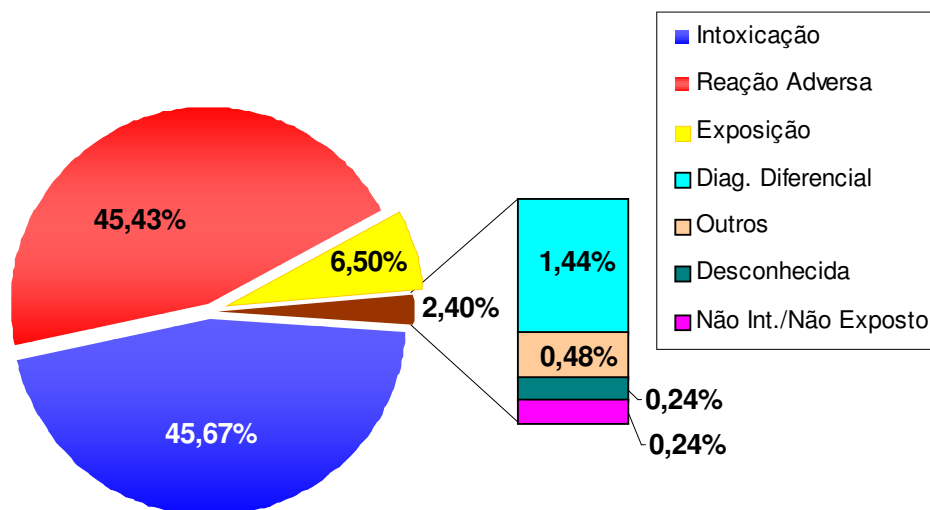


Figura 13 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a categoria das ocorrências.

Dentre as circunstâncias das ocorrências (Figura 14), houve predomínio do uso terapêutico, com 183 casos (44,00%). Houve também 66 casos (15,86%) de acidentes individuais (intoxicações não intencionais), 61 casos de erros de administração (14,67%), 50 casos de tentativas de suicídio (12,01%), 28 casos de auto medicação (6,73%), 9 casos de prescrição médica inadequada (2,16%), 6 casos de uso indevido (1,44%) e 3 casos que foram classificados como outros (0,72%). Em 10 casos a circunstância era desconhecida ou não foi informada (2,41%).

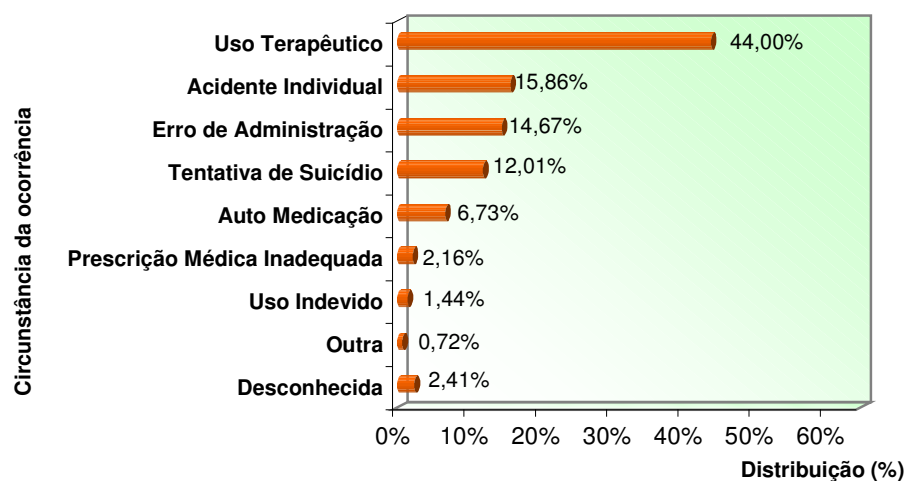


Figura 14 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as circunstâncias das ocorrências.

Separando-se as reações adversas das intoxicações e comparando-se as circunstâncias das ocorrências (Figura 15), observa-se o amplo predomínio do uso terapêutico nas reações adversas (88,89%) enquanto que nas intoxicações o predomínio é das tentativas de suicídio (26,31%), dos acidentes individuais (23,16%) e dos erros de administração (21,58%).

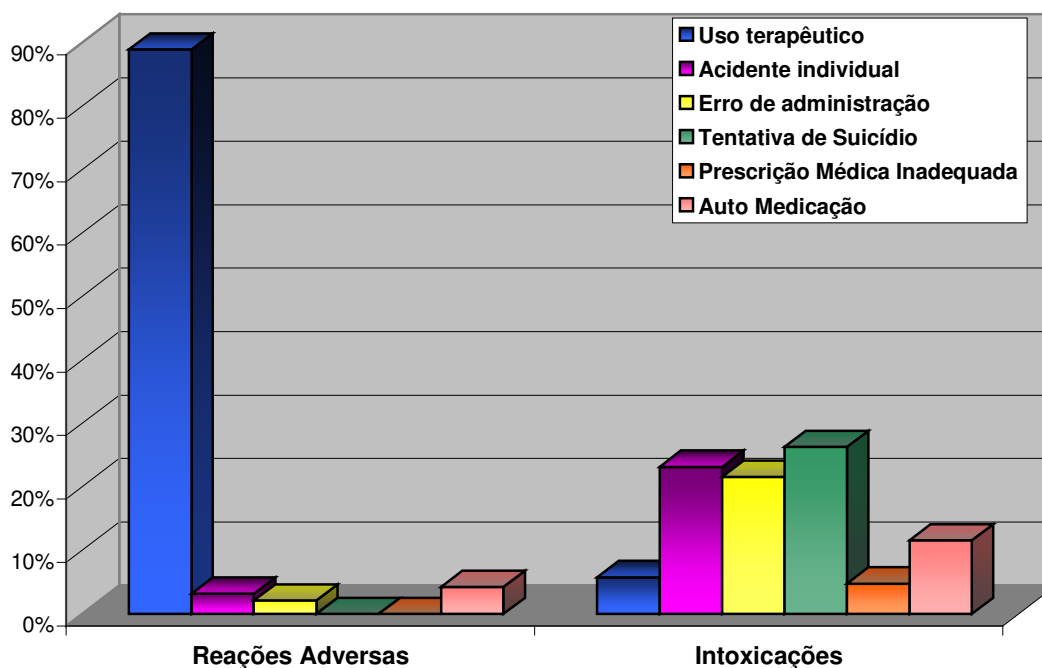


Figura 15 – Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e as circunstâncias das ocorrências.

A tabela 5 apresenta o cruzamento entre as principais circunstâncias das ocorrências com as principais categorias das ocorrências (reações adversas e intoxicações), em função do

medicamento utilizado. Pode-se observar que, tanto nos casos por metoclopramida quanto nos por bromoprida, as reações adversas estão mais relacionadas ao uso terapêutico, enquanto as intoxicações estão mais relacionadas com as tentativas de suicídio, os acidentes individuais e os erros de administração.

Tabela 5 - Distribuição das principais circunstâncias e categorias das ocorrências em função do medicamento utilizado nos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as circunstâncias das ocorrências.

Circunstâncias/Categorias das ocorrências	Intoxicação		Reação Adversa	
	Bromoprida	Metoclopramida	Bromoprida	Metoclopramida
Acidente Individual	16 (3,86%)	30 (7,21%)	1 (0,24%)	6 (1,44%)
Auto Medicação	2 (0,48%)	18 (4,33%)	5 (1,20%)	3 (0,72%)
Desconhecida	2 (0,48%)	4 (0,96%)	1 (0,24%)	0 (0,00%)
Erro de Administração	11 (2,64%)	31 (7,45%)	3 (0,72%)	1 (0,24%)
Outra	1 (0,24%)	2 (0,48%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Prescrição Médica Inadequada	2 (0,48%)	7 (1,68%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Tentativa de Suicídio	3 (0,72%)	47 (11,30%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Uso Indevido	0 (0,00%)	4 (0,96%)	1 (0,24%)	1 (0,24%)
Uso Terapêutico	4 (0,96%)	6 (1,44%)	51 (12,26%)	116 (27,88%)
Total Global	41 (9,86%)	149 (35,82%)	62 (14,90%)	127 (30,53%)

A Figura 16 apresenta a classificação das ocorrências, tendo havido predomínio das ocorrências agudas onde os paciente fizeram uso da medicação por apenas uma vez (uma dose), com 310 casos (74,52%). Noventa pacientes (21,63%) fizeram uso da medicação por mais de uma vez (mais de 1 dose) antes de procurarem atendimento médico, sendo seus casos classificados como agudos repetidos. Quatro pacientes (0,96%) faziam uso crônico da medicação quando procuraram atendimento médico. Em 12 casos (2,89%) o tipo da ocorrência era desconhecido ou não foi informado.

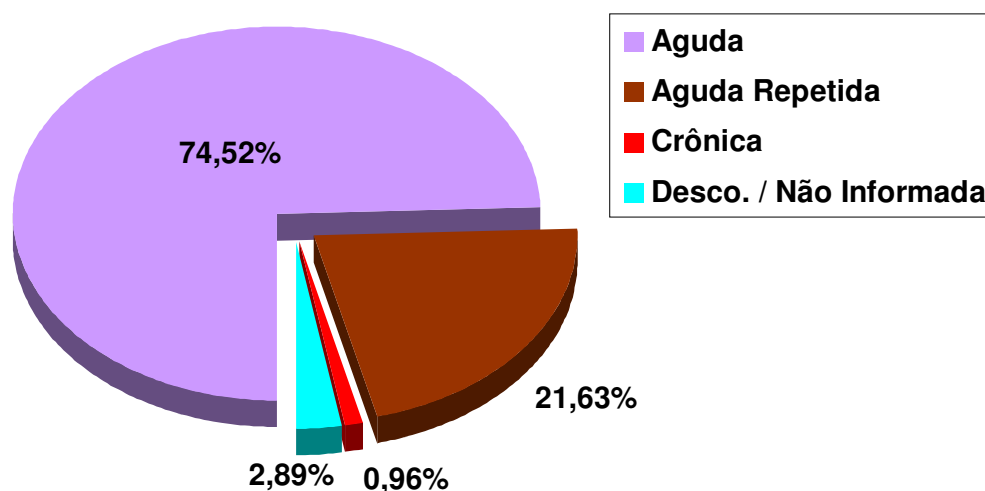


Figura 16 – Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a classificação das ocorrências.

Tanto nas intoxicações quanto nas reações adversas (Figura 17) o predomínio quanto à classificação é das ocorrências agudas (82,63% e 65,08% respectivamente). Entretanto, no grupo das reações adversas há uma quantidade proporcionalmente maior de ocorrências agudas repetidas (32,27%) do que no grupo das intoxicações (15,79%).

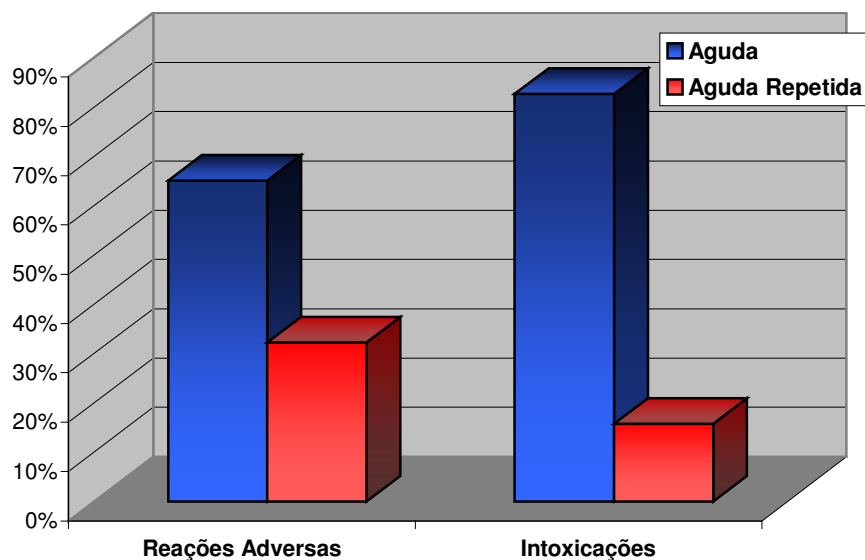


Figura 17 – Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as principais categorias e a classificação das ocorrências.

Quanto à avaliação das ocorrências (Figura 18), estas, em sua maioria, foram classificadas como leves (50,24%), sendo 29,80% classificados como moderados e 4,09% como graves. Dentre os restantes, 13,46% foram classificados como provavelmente não

tóxico ou envenenamento não excluído. Oito pacientes, embora assintomáticos, tiveram seus casos classificados como leves devido ao potencial tóxico da ingestão de medicamentos. Em 10 casos não foi feita avaliação ou a mesma não foi informada.

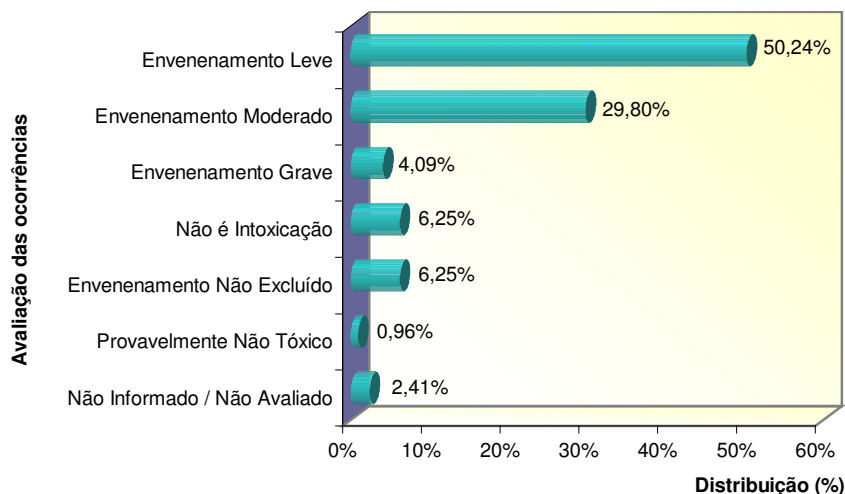


Figura 18 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a avaliação das ocorrências.

Na grande maioria dos casos notificados, os pacientes apresentaram manifestações clínicas (82,21%), e 74 (17,79%) pacientes permaneceram assintomáticos (Figura 19). Dentre as classes das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes (Figura 20), as manifestações neurológicas/psíquicas foram a ampla maioria (90,02%). As demais classes de manifestações clínicas, em ordem decrescente foram: gerais (4,08%); gastrointestinais, excluindo-se náuseas e vômitos (2,79%); cardiovasculares (1,61%); respiratórias (0,97%); cutâneo-mucosas (0,53%).

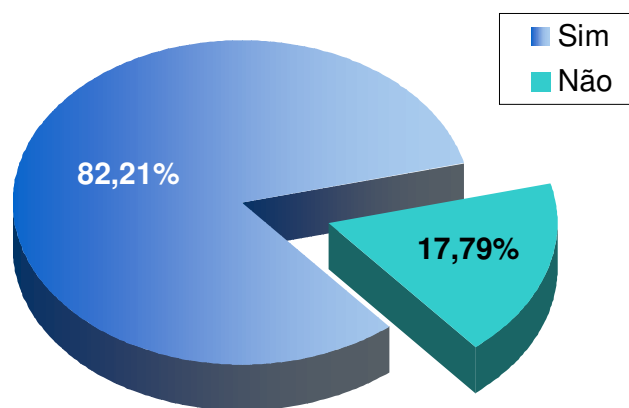


Figura 19 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a presença de manifestações clínicas.

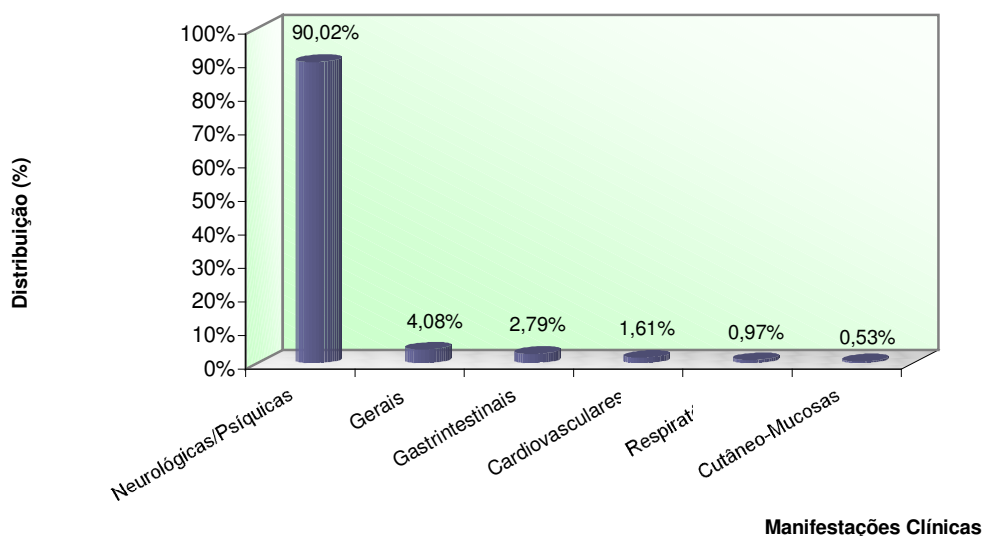


Figura 20 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos em que os pacientes apresentaram manifestações clínicas registrados no CIT/SC conforme a classe das manifestações clínicas.

A tabela 6 apresenta as manifestações neurológicas/psíquicas em ordem de frequência, com as porcentagens calculadas em relação ao grupo de 342 pacientes (82% do total) que apresentaram sintomas. As manifestações extrapiramidais (Figura 21) têm destaque, visto que 198 pacientes apresentaram hipertonia (57,89%), 195 pacientes apresentaram distonia (57,02%), 90 pacientes apresentaram opistótono (26,31%), 62 pacientes apresentaram crises oculóginas (18,13%) e 55 pacientes apresentaram tremores (16,08%).

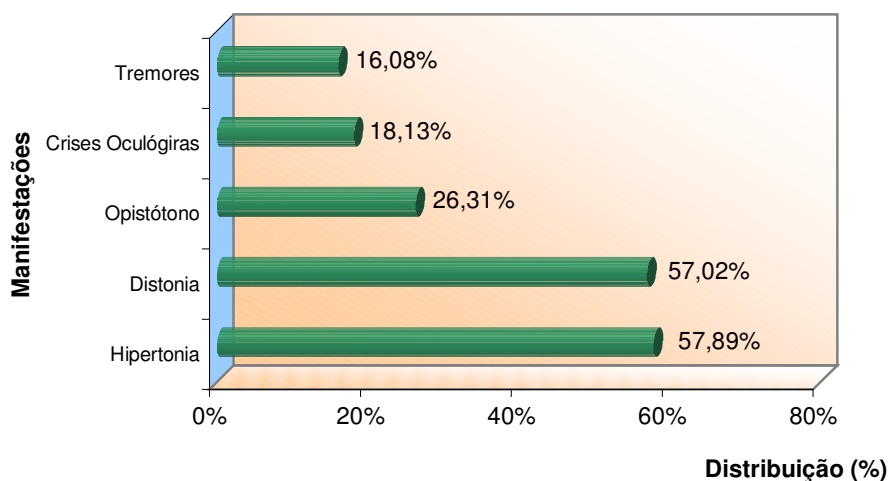


Figura 21 - Distribuição percentual das principais manifestações extrapiramidais dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC.

Tabela 6 - Frequência de cada manifestação neurológica/psíquica nos 342 pacientes que apresentaram manifestações clínicas dentre os casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC.

Manifestações Neurológicas/Psíquicas	n	%
Hipertonia	198	57,89%
Distonia	195	57,02%
Opistótono	90	26,31%
Crises Oculógiras	62	18,13%
Tremores	55	16,08%
Sonolência	41	11,99%
Agitação	34	9,94%
Irritabilidade	23	6,72%
Espasmos Musculares	17	4,97%
Convulsões	11	3,21%
Distúrbio da Fala	11	3,21%
Ataxia	7	2,04%
Diplopia	7	2,04%
Tontura	7	2,04%
Torpor	7	2,04%
Abalos Musculares	6	1,75%
Ansiedade	6	1,75%
Confusão Mental	6	1,75%
Coma	5	1,46%
Midríase	5	1,46%
Desorientação	4	1,17%
Discinesia	4	1,17%
Fasciculação	4	1,17%
Hipotonia	4	1,17%
Hipoatividade	3	0,88%
Mioclonias	3	0,88%
Obnubilação	2	0,58%
Hiperreflexia	1	0,29%
Hipertermia	1	0,29%
Letargia	1	0,29%
Miose	1	0,29%
Visão Turva	1	0,29%
Outras	13	3,80%

A maioria dos pacientes não necessitou de internação hospitalar (73,56%). O tempo de internação dos 91 pacientes (21,87%) que necessitaram deste procedimento está demonstrado

na Figura 22. Em 13,46% dos casos o tempo de internação foi de 1 dia. Nos 4 casos em que a internação durou 5 ou mais dias os pacientes estavam sob cuidados médicos devido à doença que fez com que a medicação antiemética antagonista dopaminérgica tivesse sido administrada.

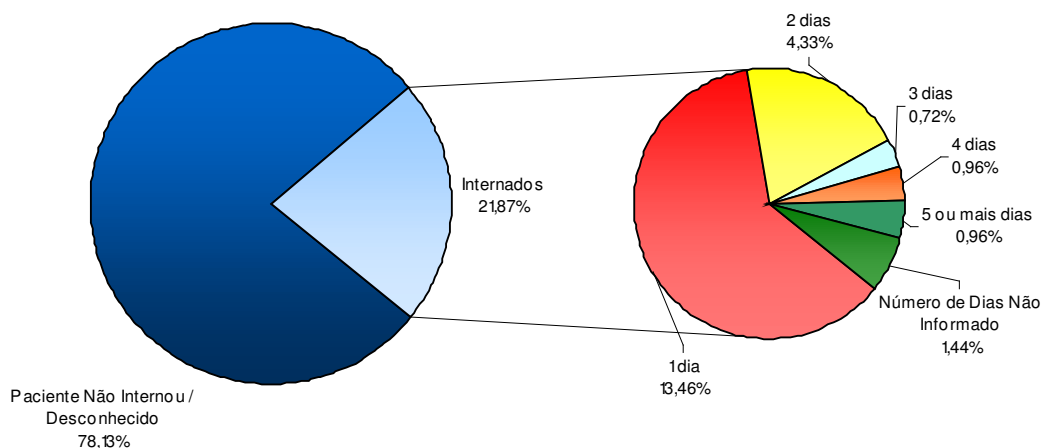


Figura 22 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a ocorrência de internação hospitalar e o tempo de internação.

Conforme pode ser visto na Figura 23, em 216 casos (51,93%) foi necessário o uso de antídotos para o tratamento de manifestações extrapiramidais. Em 200 casos (48,07%) não foram utilizados antídotos ou o uso dos mesmos não foi informado. O principal antídoto utilizado isoladamente foi o biperideno, em 190 casos (45,97%), seguido do diazepam, em 22 casos (5,30%). Os antídotos foram utilizados em dose única na maioria das vezes, visto que apenas 11 pacientes (3,21%) receberam até 3 doses de biperideno e nenhum recebeu mais de uma dose de diazepam. Diazepam e biperideno foram utilizados em associação em 4 casos (0,96%).

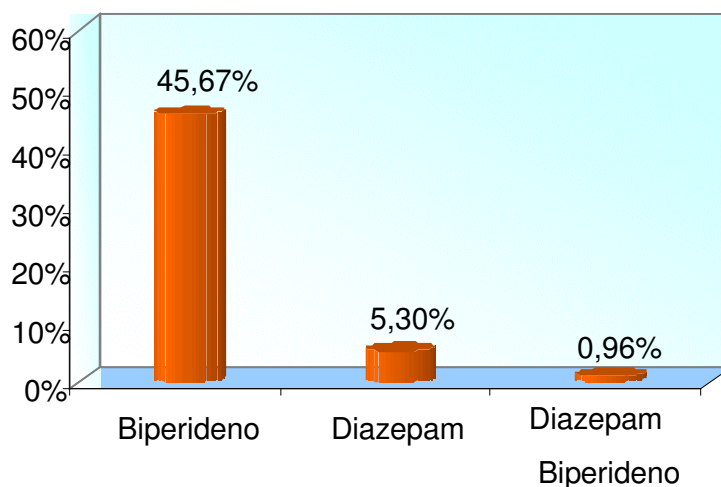


Figura 23 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o uso de antídotos.

A Figura 24 mostra a evolução dos casos registrados. A cura foi registrada em 369 casos (88,70%). Em 22 casos (5,30%) a cura não foi confirmada e em 25 casos (a evolução era desconhecida ou não foi informada). Nenhum paciente evoluiu com seqüelas.

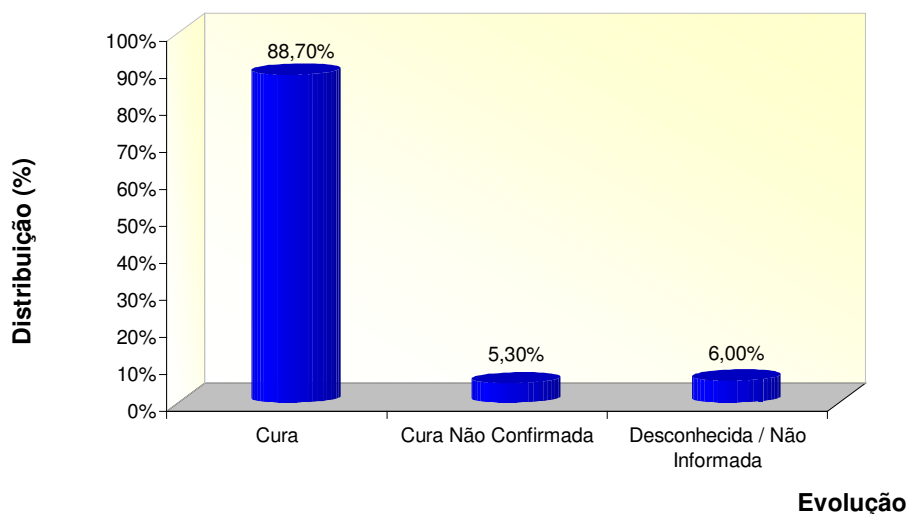


Figura 24 - Distribuição percentual dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme a evolução dos pacientes.

O Quadro 1 apresenta a comparação das ocorrências relacionadas à metoclopramida com as relacionadas à bromoprida. Observa-se distribuição semelhante em relação ao gênero dos pacientes, dias de internação, evolução, local, tipo e avaliação das ocorrências, classes das manifestações clínicas e uso de antídotos. Embora tenha ocorrido o predomínio do uso oral de ambas as medicações, a metoclopramida foi utilizada mais por via parenteral (19,73%) do que

a bromoprida (8,55%). Os pacientes que fizeram uso de metoclopramida internaram mais (25,42%) do que os pacientes que usaram bromoprida (12,82%). Quanto à categoria das ocorrências, os pacientes que utilizaram metoclopramida sofreram mais reações adversas (50,17% contra 34,19%) e menos intoxicações (38,80% contra 62,39%) quando comparados com os pacientes que utilizaram bromoprida. A distribuição quanto à circunstância da ocorrência também foi diferente, visto que ocorreram mais casos por tentativa de suicídio relacionadas ao uso de bromoprida (22,22% contra 8,04%) e menos por uso terapêutico (30,78% contra 49,17%).

O Quadro 2 apresenta a comparação entre as reações adversas e as intoxicações registradas no período estudado. Pode-se observar distribuição semelhante quanto ao gênero, com predomínio do feminino. O medicamento predominantemente relacionado às ocorrências foi a metoclopramida tanto nas reações adversas (74,60%) quanto nas intoxicações (67,89%);

CARACTERÍSTICA	METOCLOPRAMIDA	BROMOPRIDA
Sexo		
Feminino	57,52%	60,68%
Masculino	41,14%	39,32%
Desconhecido	1,34%	0,00%
Categoria da Ocorrência		
Reação Adversa	50,17%	34,19%
Intoxicação	38,80%	62,39%
Diagnóstico Diferencial	1,34%	1,71%
Exposição	8,69%	1,71%
Outros	0,67%	0,00%
Circunstância da Ocorrência		
Uso terapêutico	49,17%	30,78%
Acidente individual	15,06%	17,95%
Erro de administração	13,34%	17,95%
Tentativa de Suicídio	8,04%	22,22%
Prescrição Médica Inadequada	2,34%	1,71%
Auto Medicação	7,70%	4,27%
Manifestações Clínicas		
Sim	83,28%	79,49%
Não	16,72%	20,51%
Internação		
Sim	25,42%	12,82%
Não	68,23%	87,18%
Desconhecido	6,35%	0,00%
Dias de Internação		
1 dia	15,72%	7,69%
2 dias	4,68%	3,43%
3 dias	0,67%	0,85%
4 dias	1,34%	0,00%
5 ou mais dias	1,00%	0,85%
Evolução		
Cura	88,29%	89,74%
Cura Não Confirmada	5,35%	5,13%
Desconhecida	6,36%	5,13%
Via de Administração		
Oral	74,25%	87,18%
Parenteral	19,73%	8,55%
Nasal	0,33%	0,85%
Retal	1,00%	1,71%
Desconhecida / Não Informada	4,68%	1,71%

Local da Ocorrência		
Residência	74,92%	73,50%
Serviço de Saúde	18,06%	18,80%
Tipo da Ocorrência		
Aguda	72,58%	79,49%
Aguda Repetida	22,74%	18,80%
Crônica	0,67%	1,71%
Avaliação da Ocorrência		
Leve	48,16%	55,56%
Moderado	33,78%	19,66%
Grave	3,68%	5,13%
Não é intoxicação	6,69%	5,13%
Envenenamento não excluído	4,01%	11,96%
Classe das Manifestações Clínicas		
Neurológicas/Psíquicas	89,37%	91,63%
Gerais	4,19%	3,81%
Gastrointestinais	2,99%	2,28%
Uso de Antídotos		
Biperideno	43,48%	51,28%
Diazepam	6,69%	1,71%
Diazepam + Biperideno	0,60%	0,00%
Nenhum ou Não Informado	49,23%	47,01%

Quadro 1 - Distribuição dos casos de antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme o medicamento utilizado e as características das ocorrências.

entretanto, a bromoprida esteve mais relacionada às intoxicações (32,11%) do que às reações adversas (25,40%). As reações adversas estão mais relacionadas ao uso terapêutico (88,89%), enquanto as intoxicações estão mais relacionadas com as tentativas de suicídio (26,31%), os acidentes individuais (23,16%) e os erros de administração (21,58%). Os pacientes que sofreram reações adversas internaram mais (25,40%) do que os intoxicados (16,84%), entretanto, o tempo de internação foi semelhante. Ambos os grupos tiveram distribuição semelhante no que diz respeito à avaliação das ocorrências e evolução dos pacientes. A via de administração predominante nas intoxicações foi a oral (92,63%) e o local da ocorrência foi principalmente a residência (84,21%); já nas reações adversas, a via oral também predominou (75,14%), mas com uma quantidade proporcionalmente maior de administrações por via parenteral (21,16%). Em ambas houve predomínio das ocorrências agudas, entretanto, nas reações adversas observou-se o dobro de ocorrências agudas repetidas (32,27%) em relação às intoxicações (15,79%). O uso de antídotos e as classes das manifestações clínicas dos pacientes foram semelhantes.

CARACTERÍSTICA	REAÇÕES ADVERSAS	INTOXICAÇÕES
Sexo		
Feminino	57,14%	58,42%
Masculino	42,33%	40,00%
Desconhecido	0,53%	1,58%
Medicamento		
Metoclopramida	74,60%	67,89%
Bromoprida	25,40%	32,11%

Circunstância da Ocorrência		
Uso terapêutico	88,89%	5,78%
Acidente individual	3,17%	23,16%
Erro de administração	2,12%	21,58%
Tentativa de Suicídio	0,00%	26,31%
Prescrição Médica Inadequada	0,00%	4,75%
Auto Medicação	4,23%	11,58%
Manifestações Clínicas		
Sim	100,00%	81,58%
Não	0,00%	18,42%
Internação		
Não	74,07%	80,00%
Sim	25,40%	16,84%
Desconhecido		
Dias de Internação		
1 dia	12,70%	11,58%
2 dias	6,88%	2,10%
3 dias	0,53%	1,05%
4 dias	1,59%	0,53%
5 ou mais dias	1,06%	1,05%
Evolução		
Cura	87,84%	92,09%
Cura Não Confirmada	8,46%	3,16%
Desconhecida	3,70%	4,75%
Via de Administração		
Oral	75,14%	92,63%
Parenteral	21,16%	3,68%
Nasal	0,00%	0,53%
Retal	3,17%	0,00%
Desconhecida / Não Informada	0,53%	3,16%
Local da Ocorrência		
Residência	68,26%	84,21%
Serviço de Saúde	26,45%	10,53%
Tipo da Ocorrência		
Aguda	65,08%	82,63%
Aguda Repetida	32,27%	15,79%
Crônica	2,12%	0,00%
Avaliação da Ocorrência		
Leve	43,92%	56,85%
Moderado	37,57%	21,05%
Grave	3,70%	3,68%
Não é intoxicação	6,35%	6,31%
Envenenamento não excluído	4,23%	8,95%
Classe das Manifestações Clínicas		
Neurológicas/Psíquicas	95,14%	83,91%
Gerais	2,24%	6,17%
Gastrointestinais	0,75%	5,90%
Cardiovasculares	0,75%	1,88%
Uso de Antídotos		
Biperideno	44,44%	45,79%
Diazepam	3,17%	6,31%
Diazepam + Biperideno	1,06%	0,53%
Nenhum ou Não Informado	51,33%	47,37%

Quadro 2 - Distribuição das reações adversas e intoxicações por antieméticos antagonistas dopaminérgicos registrados no CIT/SC conforme as suas características.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado através dos registros do CIT/SC, o qual é referência para informações nos casos de intoxicações e reações adversas a medicamentos ocorridos no Estado. Os registros do CIT/SC, nos 22 anos analisados no estudo, assim como na maioria dos países, não refletem a magnitude dos casos de eventos relacionados ao uso de metoclopramida e bromoprida existentes em Santa Catarina, devido a fatores como a sub-notificação. A notificação das reações adversas e intoxicações atendidas nos serviços de saúde são espontâneas, havendo assim tendência de registro apenas dos casos com sinais clínicos exuberantes e potencialmente mais graves.⁴⁸

Segundo Bortoletto,⁴⁹ na maioria dos casos de intoxicação, o atendimento é feito diretamente na rede de serviços de saúde, sem que haja registro junto aos centros de controle de intoxicações, exceto em casos considerados mais graves.

Apesar de não representar a totalidade das ocorrências no Estado, a casuística registrada pelo CIT/SC permite uma avaliação do quadro e contribui para evidenciar que a notificação compulsória dos mesmos poderia ser eficaz para diminuir o sub-registro desses eventos.

Os dados necessários para o correto preenchimento da ficha de atendimento nem sempre são obtidos no primeiro atendimento, pois muitas vezes trata-se de uma situação de emergência, exigindo agilidade na troca de informações por parte do profissional de saúde solicitante e do plantonista do CIT/SC, o que justifica os dados desconhecidos ou ignorados encontrados nas estatísticas.⁵⁰

O vômito é um ato físico através do qual o conteúdo do TGI superior é eliminado através da boca devido a estímulos irritativos do próprio TGI ou sinais nervosos provenientes do SNC, sendo por isso uma manifestação clínica que afeta a qualidade de vida, o autocuidado e a capacidade funcional,^{4, 8, 9} o que explica o fato do uso de medicações antieméticas antagonistas dopaminérgicas ter se tornado cada vez mais freqüente.^{1, 16, 40}

Embora haja períodos em que houve decréscimo no número de notificações ao CIT/SC, a distribuição anual dos casos registrados de metoclopramida e bromoprida, bem como a das reações adversas e intoxicações, demonstra tendência ao aumento do número de ocorrências de metoclopramida e de reações adversas, à diminuição no número de intoxicações, e à manutenção do número de ocorrências por bromoprida. Isso se deve, em

parte, a um trabalho de divulgação do CIT/SC em todo o Estado, junto aos profissionais de saúde e à população leiga, com a disponibilização de um serviço de discagem direta gratuita através do sistema 0800, acompanhado de um incremento nas intoxicações e reações adversas por medicamentos. Há ainda um crescimento nas vendas de antieméticos das mais diversas classes farmacológicas, principalmente antagonistas dopaminérgicos, verificado em nível mundial.^{1, 38, 51-53}

Embora utilizadas rotineiramente, a Academia Americana de Pediatria^{41, 42} afirma que drogas antieméticas não são necessárias no tratamento de gastroenterites, ressaltando que os médicos que utilizarem terapia antiemética em uma dada situação devem estar cientes dos potenciais efeitos adversos das mesmas. O FDA^{37, 39} mantém a metoclopramida em sua lista de drogas para as quais estudos pediátricos são necessários desde 2004, com o objetivo de assegurar a eficácia e a segurança da metoclopramida em crianças. O uso indiscriminado de metoclopramida no tratamento de gastroenterites e a alta frequência de reações adversas observada em crianças, bem como a escassa produção científica sobre o tema na faixa etária pediátrica motivaram a Cochrane Library a realizar uma revisão sistemática (atualmente em curso) com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de metoclopramida em crianças e adolescentes com gastroenterites.³⁸ Em uma recente revisão sistemática, Hibbs & Lorch⁴⁰ analisaram 12 estudos, chegando à conclusão de que a literatura atual é insuficiente tanto para apoiar quanto para opor-se ao uso de metoclopramida em crianças.

A distribuição dos pacientes quanto ao gênero foi semelhante ao descrito na literatura,^{16, 27, 33, 34} sendo observado predomínio do feminino com 58,41%, contra 40,62% do masculino. Este predomínio também pode ser observado quando comparadas as ocorrências por metoclopramida com as por bromoprida e também quando comparadas as intoxicações com as reações adversas. Não há uma explicação clara para este predomínio no sexo feminino,³⁴ porém, pode-se suspeitar que em alguns casos as pacientes do sexo feminino, por possuírem menor peso que os pacientes do sexo masculino (em geral), estariam recebendo doses maiores de antiemético por quilograma de peso, visto que a dose do medicamento para adultos não varia de acordo com o peso dos pacientes.

Quanto ao medicamento relacionado à notificação, o predomínio da metoclopramida (71,88%) em relação à bromoprida (28,12%) deve-se ao fato de o número de prescrições de metoclopramida serem maiores que os de bromoprida, bem como sua dispensação em farmácias.⁵² Corrêa et al⁵¹ analisaram as prescrições de antieméticos antagonistas dopaminérgicos em um hospital-escola, chegando à conclusão de que as prescrições de metoclopramida representam 98%, enquanto as de bromoprida representam apenas 2%. Não

são esperadas diferenças de eficácia, entretanto, pacientes que utilizam metoclopramida estão mais sujeitos a sofrerem reações adversas do que pacientes que utilizam bromoprida.^{1, 7, 18, 35}

No que diz respeito às faixas etárias dos pacientes, o presente estudo apresenta distribuição semelhante ao que é consagrado na literatura, visto que há amplo predomínio de ocorrências em crianças e adultos jovens.^{14, 18, 27, 33, 34, 38} Cabe ressaltar que mais da metade dos registros são de pacientes com até 4 anos de idade, com predomínio em menores de 1 ano de idade (32,69%). No Reino Unido, devido ao predomínio das reações adversas nestas faixas etárias, o uso de metoclopramida em pacientes com idade inferior a 20 anos é restrito a vômitos severos intratáveis, vômitos induzidos por quimioterapia e medicação pré-anestésica.³³ Segundo Tonini et al,¹ a maior incidência em crianças reflete o fato de as crianças terem barreira hematoencefálica imatura, ou seja, mais permeável. O fabricante original⁶ da metoclopramida afirma que não se sabe até que ponto a susceptibilidade aumentada das crianças se deve a uma hipersensibilidade neurológica. O reduzido número de casos em pacientes com idade igual ou superior a 30 anos pode ser explicado pelo fato de ocorrer perda fisiológica e progressiva de receptores dopaminérgicos ao longo dos anos.^{9, 28} Além disso, pacientes idosos estão mais sujeitos a apresentar discinesia tardia, uma manifestação freqüentemente confundida com a Doença de Parkinson e subdiagnosticada.^{44, 45, 30}

Dentre as 243 pacientes do sexo feminino apenas 11 eram gestantes, sendo que seis estavam no primeiro trimestre, três no segundo, uma no terceiro e uma em trimestre desconhecido. Segundo a literatura, não há relação entre gravidez e maior número de reações adversas aos antieméticos antagonistas dopaminérgicos. A metoclopramida é excretada no leite materno em concentração superior à concentração sanguínea, entretanto, pode ser utilizada em gestantes e lactantes (risco B).^{6, 15, 19, 27} A bromoprida, por sua vez, não deve ser administrada a mulheres grávidas ou que amamentam, a menos que a critério médico os benefícios potenciais para a paciente superem os possíveis riscos para o feto ou recém-nascido.²⁰

O predomínio da ocorrência doméstica (74,52%) está associado ao uso de medicação por via oral, visto que as medicações para uso parenteral exigem profissional habilitado para sua administração e geralmente são prescritas para uso imediato dentro dos serviços de saúde.⁵¹ As intoxicações, isoladamente, respondem por um predomínio ainda maior de ocorrências na residência do paciente, visto que as mesmas estão mais associadas às tentativas de suicídio, aos erros de administração e à auto medicação.

O predomínio da microrregião de Florianópolis (47,09%) na distribuição das notificações está relacionado ao fato de o CIT/SC estar localizado em um dos principais

hospitais da cidade de Florianópolis e ser mais conhecido tanto pelos profissionais de saúde quanto pela população em geral da região. Afora a microrregião de Florianópolis, a distribuição segue de acordo com as regiões de maior densidade demográfica, seguindo o padrão geral de distribuição das ocorrências atendidas pelo CIT/SC.¹⁶

A maior frequência do uso de medicamentos por via oral devido a fatores como a facilidade de administração e ausência de necessidade de profissional para administração dos mesmos⁵¹ justifica a grande diferença entre administrações por via oral (77,88%) e parenteral (16,58%). A utilização de outras vias de administração para estes medicamentos é pouco frequente.⁵⁵

Dentre as categorias das ocorrências, o amplo predomínio das intoxicações (45,67%) e das reações adversas (45,43%) deve-se ao fato de que ambas expressam o principal motivo de preocupação por parte dos pacientes e dos profissionais de saúde, gerando as notificações aos centros de informações toxicológicas.^{48, 49}

A maioria das reações adversas e intoxicações (44%) ocorreram devido ao uso terapêutico das medicações, ou seja, sob prescrição médica. Os acidentes individuais (15,86%) são causas evitáveis (geralmente de intoxicações) com medidas como orientação da população quanto à toxicidade dos medicamentos e o uso de embalagens especiais de proteção às crianças.⁵⁰ Os erros de administração (14,67%), por sua vez, refletem falha na orientação dos pacientes e/ou de seus responsáveis por parte do médico, ou então, falha do profissional da saúde que prepara e administra a medicação. Igualmente inaceitáveis são as prescrições médicas inadequadas (2,16%), que refletem o despreparo, a desatenção e/ou a negligência⁵⁶ ao prescrever antieméticos. As tentativas de suicídio (12,01%), ainda que pouco efetivas, merecem atenção por parte dos profissionais da saúde devido ao fato de poder haver associação com outras classes de medicamentos. A auto medicação (6,73%), prática comum em nosso meio, poderia ser minorada neste caso se a metoclopramida e a bromoprida fossem vendidas apenas sob prescrição médica, conforme está indicado nas suas embalagens.⁵¹ O uso indevido (1,44%), geralmente associado à auto-medicação, poderia ser evitado através da educação e informação da população sobre os riscos que as medicações podem apresentar.

A maioria dos casos foi classificada como leve (50,24%), o que está de acordo com a literatura.^{21, 22, 38, 53} Entretanto, a avaliação das ocorrências apresentou, ainda que como minoria, uma quantidade proporcionalmente grande de casos moderados (29,80%) e graves (4,09%). Isto é explicado pelo fato de que a apresentação clínica mais exuberante ou com indícios de maior gravidade faz com que grande parte destes casos seja notificada ao CIT/SC. Por outro lado, casos mais leves, pouco sintomáticos e/ou com manifestações clínicas

consideradas menos importantes ou de menor gravidade são sub-notificados, visto que geralmente têm remissão espontânea.⁴⁸

Ainda que 74,52% dos casos tenham sido notificados após dose única da medicação, 21,63% dos pacientes tiveram seus casos classificados como agudos repetidos, visto que fizeram uso da medicação por mais de uma vez. Embora as ocorrências agudas repetidas representem 32,27% das reações adversas e apenas 15,79% das intoxicações, pode-se suspeitar que em muitas vezes o uso de doses repetidas de medicação pode ter gerado uma intoxicação, ainda que em doses teoricamente terapêuticas, e não uma reação adversa.⁵⁷ Tonini et al,¹ sugerem que a grande incidência de reações extrapiramidais ocorridas em pacientes que fazem uso de metoclopramida provavelmente reflete o fato deste medicamento ser utilizado em altas doses, tanto orais quanto endovenosas, como agente antiemético. A relação dose-dependência na ocorrência de reações extrapiramidais ainda é assunto controverso. Segundo Ward et al,³⁶ os efeitos adversos da metoclopramida no sistema nervoso central aumentam em frequência com o aumento de suas doses. A Base de Dados Micromedex²⁷ e os estudos de Jantunen et al,¹⁸ também demonstram que há dose-dependência na ocorrência de extrapirimalismo secundário à metoclopramida, visto que ocorre em até 27% dos pacientes que fazem uso de altas doses de metoclopramida endovenosa.

A pequena quantidade de casos crônicos notificados (0,96%) não permite que esta variável seja bem analisada, entretanto, pode sugerir a ocorrência de sub-notificação e falta de diagnóstico. A literatura mundial faz restrições quanto ao uso crônico de antieméticos antagonistas dopaminérgicos, especialmente em idosos.³⁰ Avorn et al,⁴⁴ demonstraram que os prescritores frequentemente confundem os efeitos colaterais dos antieméticos antagonistas dopaminérgicos com o início de doença de Parkinson. Segundo Wachter,⁴⁵ até mesmo neurologistas estão deixando de diagnosticar parkinsonismo induzido pela metoclopramida, visto que dos 22 pacientes avaliados no estudo com este diagnóstico, apenas 2 foram corretamente diagnosticados por médicos neurologistas.

A maioria dos pacientes cujos casos foram notificados apresentou sinais e/ou sintomas no momento da notificação ou durante o período em que permaneceram nos serviços de saúde (82,21%). A porcentagem das manifestações clínicas não foi calculada em relação ao número de pacientes que apresentaram as mesmas devido ao fato de muitos pacientes apresentarem mais de uma manifestação clínica e/ou manifestações clínicas de mais de uma classe. Dentre as classes das manifestações clínicas, o amplo predomínio das manifestações neurológicas/psíquicas (90,02%) se deve ao fato de os antieméticos antagonistas

dopaminérgicos cruzarem a barreira hematoencefálica ¹¹ e assim, causarem manifestações no sistema nervoso central, via bloqueio dos receptores D2 centrais. ^{32, 36, 58} As manifestações gerais (4,08%) e cardiovasculares (1,61%) poderiam ser maiores, entretanto, as mesmas são pouco valorizadas e pouco informadas quando da notificação de casos em que não são as manifestações predominantes. ⁴⁹

As manifestações extrapiramidais são, de longe, as mais evidenciadas nos pacientes cujos casos são notificados ao CIT/SC, visto que dentre os 342 pacientes com manifestações clínicas, 57,89% apresentaram hipertonia, 57,02% apresentaram reações distônicas agudas, 26,31% apresentaram opistótono, 18,13% apresentaram crises oculógiras e 16,08% apresentaram tremores. A hipertonia é a manifestação clínica característica do extrapiramidalismo secundário aos antieméticos antagonistas dopaminérgicos em crianças, ²⁷ o que justifica a frequência elevada no estudo, visto que a maioria dos pacientes tem idade igual ou inferior a 4 anos. A rigor, opistótono deve ser uma manifestação não tão freqüente, entretanto, procurou-se manter a descrição conforme o relato dos médicos para o plantonista do CIT/SC. Na literatura não há consenso quanto à frequência de manifestações extrapiramidais, visto que segundo o fabricante original⁶, as manifestações extrapiramidais ocorrem em 1 a cada 500 pacientes que utilizam a medicação, enquanto que conforme a Base de Dados Micromedex, ²⁷ as mesmas podem ocorrer em mais de 1% dos pacientes. As manifestações clínicas mais freqüentes são sonolência, agitação, irritabilidade e acatisia. ^{6,18,27} Entretanto, devido aos fatores já citados anteriormente, os casos cujas manifestações são mais exuberantes e potencialmente mais graves é que são mais notificados, fazendo com que a frequência de manifestações como sonolência, irritabilidade, agitação e acatisia sejam menores que o esperado. Além disso, a benignidade e a inespecificidade destas manifestações clínicas colaboram para que sejam pouco relatadas quando da notificação dos casos. ⁵⁷ Outras manifestações que merecem destaque, ainda que menos freqüentes, são convulsões (3,21%), distúrbios da fala (3,21%) e coma (1,46%), também devidas ao bloqueio de receptores dopaminérgicos centrais. ^{15, 18, 33-35}

Ainda que mais de dois terços dos pacientes (73,56%) não tenham necessitado de internação hospitalar, 91 pacientes (21,87%) necessitaram da mesma, o que representa grande custo para o sistema de saúde. O tempo de internação foi curto na maioria dos casos (13,46% por apenas 1 dia) e quando a internação se prolongou, o motivo da mesma foi a doença que fez com que a metoclopramida ou a bromoprida tivesse sido administrada.

Na maior parte das vezes houve remissão dos sinais e sintomas após a administração de biperideno, conforme orientado pelo CIT/SC em seu protocolo de atendimento de

pacientes intoxicados ou com reações adversas aos antieméticos antagonistas dopaminérgicos.¹⁶ Em apenas 3,21% dos casos foi necessário o uso de doses repetidas. Isso se deve ao fato de a meia-vida, tanto da metoclopramida quanto da bromoprida, ser em torno de 4 a 6 horas.^{33, 34} O diazepam foi utilizado no tratamento de 6,24% dos pacientes. Duzentos pacientes (48,08%) não necessitaram uso de antídotos ou o uso dos mesmos não foi informado. O CIT/SC, seguindo o preconizado pela Base de Dados Micromedex,²⁷ recomenda o uso de biperideno na dose de 0,06-0,1mg/kg endovenoso a cada 6 horas em crianças e 3 a 5mg endovenoso a cada 6 horas em adultos; caso os sintomas reapareçam em menos de 6 horas recomenda-se o uso de benzodiazepínicos.¹⁶ Além do biperideno e dos benzodiazepínicos, podem ser utilizados a difenidramina (1-2mg/kg endovenoso) e a benzotropina (1-2mg endovenoso).^{9, 18, 33-35} O uso dos antídotos deve ser sempre encorajado, visto que são medicamentos seguros e geralmente ocorre remissão dos sinais e sintomas extrapiramidais pouco tempo após a administração dos mesmos, em especial o biperideno.^{27, 33-35}

O fato de nenhum paciente ter apresentado seqüelas ou ter evoluído mal não pode fazer com que as reações adversas e intoxicações por antieméticos antagonistas dopaminérgicos sejam ignoradas ou deixadas de lado, visto que há relatos de óbito na literatura;²⁷ as manifestações são extremamente desagradáveis para os pacientes, podendo trazer prejuízos para a qualidade de vida dos mesmos;²⁹ e as medicações estão sendo prescritas de forma incorreta e/ou diferente da preconizada, em desacordo com o FDA e a AAP.^{37, 39, 41, 42}

A comparação das ocorrências relacionadas à metoclopramida com as relacionadas à bromoprida demonstra que há distribuição semelhante em relação ao gênero dos pacientes, dias de internação, evolução, local, tipo e avaliação das ocorrências, classes das manifestações clínicas e uso de antídotos. Embora tenha ocorrido o predomínio do uso oral de ambas as medicações, a metoclopramida foi utilizada mais por via parenteral (19,73%) do que a bromoprida (8,55%). Isto pode ser justificado pelo fato de a metoclopramida estar mais facilmente disponível nos serviços de saúde sob apresentação para uso endovenoso do que a bromoprida; além disso, o custo de uma dose de metoclopramida é menor que o de uma dose de bromoprida.⁵¹

Um fator que pode estar contribuindo para os pacientes que utilizaram metoclopramida terem sofrido mais reações adversas e menos intoxicações quando comparados com os pacientes que utilizaram bromoprida é o fato de o nome de marca referência da metoclopramida ser mais conhecido do que o da bromoprida e, por ser um

conhecido antiemético, pode ser considerado inócuo pela população leiga.⁵⁰ A bromoprida, por ser menos utilizada corriqueiramente,⁵¹ poderia predispor profissionais da saúde e a população em geral a ter mais dificuldades no momento da prescrição e da administração, respectivamente.

A distribuição quanto à circunstância da ocorrência também foi diferente, visto que proporcionalmente ocorreram mais casos de tentativa de suicídio relacionados ao uso de bromoprida (22,22% contra 8,04%) e menos ocorrências por uso terapêutico (30,78% contra 49,17%). Essa situação também pode ser explicada pelo fato de o nome de marca referência da metoclopramida ser menos conhecido que o da metoclopramida, tornando mais atraente o medicamento menos conhecido, o que poderia justificar um maior índice no uso destas medicações no que diz respeito às tentativas de suicídio.⁵⁰

A definição de reação adversa, por incluir apenas as situações em que há manifestações clínicas de efeitos adversos de medicamentos quando utilizados dentro dos limites das doses terapêuticas,⁴⁷ justifica o fato de as reações adversas estarem mais relacionadas ao uso terapêutico (88,89%), enquanto as intoxicações estão mais relacionadas às tentativas de suicídio (26,31%), aos acidentes individuais (23,16%) e aos erros de administração (21,58%).

Ainda que tanto nas intoxicações quanto nas reações adversas haja predomínio da ocorrência doméstica e da administração da medicação por via oral, nas reações adversas há uma quantidade proporcionalmente maior de administrações por via parenteral (21,16% contra 3,68%). Em adultos, utiliza-se quase sempre a mesma dose de metoclopramida endovenosa (1 ampola = 10mg), independentemente do sexo e do peso do paciente, o que pode estar colaborando com a alta frequência de reações adversas, que na verdade podem ser doses elevadas, o que caracteriza intoxicações. Tanto nos casos de reações adversas quanto nos de intoxicações houve predomínio das ocorrências agudas, entretanto, nas reações adversas observou-se o dobro de ocorrências agudas repetidas (32,27%) em relação às intoxicações (15,79%). Este dado também pode ser justificado pelo fato de que doses repetidas poderiam configurar uma sobredose de medicação.⁵⁷ Conforme o exposto, a dose das medicações antieméticas antagonistas dopaminérgicas deve ser revista, visto que podemos estar diante de intoxicações e não de reações adversas.

Os resultados deste estudo demonstram que deve haver cautela ao prescrever estes medicamentos em crianças. Uma alternativa atraente é o uso de ondansetron, um antagonista 5-HT₃ que causa menos reações adversas quando comparado à metoclopramida e à bromoprida.²¹ Em crianças com gastroenterite e desidratação, apenas uma dose oral de

ondansetron é suficiente para reduzir os vômitos e facilita a reidratação.²¹ Outra opção é o uso de domperidona, um antagonista dopaminérgico mais seletivo dos receptores D2 periféricos, causando menos efeitos colaterais.^{10, 59}

6 CONCLUSÕES

A maior frequência de registros foi por metoclopramida, nas categorias intoxicação e reações adversas.

O número de registros é crescente, com predomínio das reações adversas nos últimos anos.

A maioria dos casos ocorreu na residência, predominando o uso terapêutico da medicação, por via oral, em dose única.

Nos casos registrados foi observada uma frequência maior no sexo feminino, em crianças menores de 4 anos.

As manifestações clínicas mais frequentes foram as neurológicas/psíquicas, principalmente os sinais e sintomas extrapiramidais como hipertonia, distonias, opistótono, crises oculóginas e tremores.

O antídoto biperideno foi administrado em mais de 45% dos casos.

Dentre todos os pacientes, 21,87% necessitaram de internação hospitalar. Nenhum óbito foi registrado.

A dose dos antieméticos antagonistas dopaminérgicos deve ser revista, especialmente em menores de 4 anos, a fim de evitar reações adversas que, na verdade, podem ser intoxicações.

De uma maneira geral a frequência de prescrição de medicamentos antieméticos deve ser reavaliada no nosso país, a exemplo da iniciativa e critérios da Academia Americana de Pediatria.

REFERÊNCIAS

- 1- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza R, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Apr;19:379-390.
- 2- Sidhu A. Coupling of D1 and D5 dopamine receptors to multiple G proteins: implications for understanding the diversity in receptor-G protein coupling. *Mol Neurobiol.* 1998 Apr;16(2):125-34.
- 3- Hartman DS, Lanau F. Diversity of dopamine receptors: new molecular and pharmacological developments. *Pol J Pharmacol.* 1997 Aug;49(4):191-9.
- 4- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.713-16.
- 5- Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs.* 1983 Feb;25(Suppl 1):63-73.
- 6- Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983;25:451-94
- 7- Hardman JG, Limbird EL. *Goodman & Gilman: As bases Farmacológicas da Terapêutica.* 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2000.
- 8- Berne RM, Levy MN. *Fisiologia.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.570-6.
- 9- Van der Padt A, Van Schaik RHN, Sonneveld P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P450 2D6 genetic polymorphisms. *Neth J Med.* 2006 May; 64(5):160-2.
- 10- Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 1999 Apr;33(4):429-40.
- 11- Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth.* 1999; 83(5): 761-771.
- 12- Tonini, M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res.* 1996 Apr-May;33(4-5):217-26.


- 13- Demol P, Ruoff HJ, Weihrauch TR. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr*. 1989 Apr;148(6):489-95.
- 14- Westby MJ. Metoclopramide for chemotherapy-induced nausea and vomiting (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- 15- Korolkovas A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. 04/05 ed. São Paulo: Guanabara-Koogan; 2005.
- 16- CIT/SC. Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina. Auxílio Atendimento: base de toxicantes. Florianópolis. 2006. 1 CD-ROM.
- 17- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [homepage na Internet]. Brasília (DF): ANVISA. [Acesso em 18 abr. 2007]. Registro de Medicamentos, 2007. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
- 18- Lacy CF, Armstrong, LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 12. ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp Inc; 2004. 1865p.
- 19- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs In Pregnancy And Lactation*. 6. ed. Los Angeles: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 1595 p.
- 20- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [homepage na Internet]. Brasília (DF): ANVISA. [Acesso em 18 abr. 2007]. *Bulário Eletrônico da Anvisa*. Bromoprida, 2006. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
- 21- Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomized studies comparing 5-HT₃ receptors antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer*. 1997;33(1):66-74.
- 22- Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of Dexamethasone to Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis of Randomized Evidence. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3409-22.
- 23- Meneses MS. *Neuroanatomia Aplicada*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999. 360p.
- 24- Burch D, Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:622-627.
- 25- Toloso E, Wenning V, Poewe W. The diagnosis of parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
- 26- Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomy*. Manchester: Guanabara-Koogan; 1997. 169p.

- 27- Poisindex® System. Greenwood Village (Co): Micromedex, Inc; Atualizada em 2006; [Acesso em: 17 de abril de 2006]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/...>>.
- 28- Fahn S, Przedborski S. Parkinsonismo. In: Merrit: Tratado de Neurologia. 10. ed. Nova Iorque: Guanabara Koogan; 2002. p. 589-602.
- 29- Houltram B, Scanlan M. Extrapramidal side effects. Nurs Stand. 2004;18:39-41.
- 30- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4:866-76.
- 31- Ohno K, Miyazawa S, Hashiguchi M, Unemeto T, Itoh A, Echizen H et al. Establishing a Comprehensive Questionnaire for Detecting Drug-induced Extrapramidal Symptoms. 2003;123(10):881-6.
- 32- Fauser AA, Fellhauer M, Hoffmann M, Link H, Schlimok G, Gralla RJ. Guidelines for Anti-emetic Therapy: Acute Emesis. Eur J Cancer. 1999;35(3):361-70.
- 33- Sweetman SC (Org.). Martindale: The Complete Drug Reference. 33. ed. London: Pharmaceutical Press; 2002. 2483p.
- 34- Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effect of Drugs. 14. ed. Amsterdam: Elsevier; 2002. 1876 p.
- 35- Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. 4. ed. San Francisco: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. 718 p.
- 36- Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: A Survey of the Frequency of Use and Adverse Events in Premature Newborns. Pediatrics. 1999;103:469-72
- 37- FDA. Food And Drug Administration. Federal Register. 2004;69(30). [Acesso em: 18 abr. 2007]. Disponível em: www.fda.gov/cdrh/index.html.
- 38- Alhashimi, D; Alhashimi, H; Fedorowicz, Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- 39- Food And Drug Administration - FDA. Federal Register. 2006;71(79). [Acesso em: 18 abr. 2007]. Disponível em: www.fda.gov/cdrh/index.html.
- 40- Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. Pediatrics 2006; Aug;118(2):746-52.

- 41- Provisional Committee on Quality Improvement; Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996;97:424-35.
- 42- Kauffman, RE. Essential drugs for infants and children: north american perspective. *Pediatrics* 1999;104:603-5.
- 43- FDA. Food And Drug Administration. Risk Management. Comments of the American Society of Consultant Pharmacists (ASCP), 2002. [Acesso em: 18 abr. 2007]. Disponível em: www.fda.gov/cdrh/index.html.
- 44- Avorn J, Gurwitz JH, Bohn RL. Increased incidence of levodopa therapy following metoclopramide use. *JAMA* 1995;274:1780-2.
- 45- Wachter K. Drug-induced parkinsonism often overlooked (Clinical Rounds). *Family Practice News* 2006; Apr;36(7):44.
- 46- FDA. Food And Drug Administration. Adherence to Metoclopramide Duration of Use Recommendation: Claims Data Study. [Acesso em: 18 abr. 2007]. Disponível em: www.fda.gov/cdrh/index.html.
- 47- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Manual de Preenchimento da Ficha de Notificação e de Atendimento. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2001. 19 p.
- 48- Marques MB, Bortoletto ME, Bezerra MCC, Santana RAL. Avaliação da rede brasileira de Centros de Controle de intoxicações e Envenenamentos. *Cad Saúde Pública*. 1995; 11:560-78.
- 49- Bortolletto, ME. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(4):859-69.
- 50- Falcão C. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos em crianças de zero a 14 anos registradas no centro de informações toxicológicas de santa Catarina (1995-2003) [trabalho de conclusão de curso] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina. Departamento de Clínica Médica, 2005.
- 51- Corrêa IAC, Machado, LA. Riscos do uso terapêutico dos antieméticos metoclopramida e bromoprida: estudo das reações adversas no sistema nervoso central. [trabalho de conclusão de curso] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Farmácia; 2005.
- 52- FDA. Food And Drug Administration. Post-marketing review of movement disorders and neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide, 2005. [Acesso em: 18 abr. 2007]. Disponível em: www.fda.gov/cdrh/index.html.

- 53- Ajaz A, Chaudhary S. Metoclopramide and domperidone in the treatment of gastroparesis (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- 54- Albibi M, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med.* 1983 Jan;98(1):86-95.
- 55- Zaki NM, Awad GA, Martada ND, Abd ElHady SS. Rapid-onset intranasal delivery of metoclopramide hydrochloride. Part I. Influence of formulation variables on drug absorption in anesthetized rats. *Int J Pharm.* 2006;Dec 11;327(1-2):89-96.
- 56- Edwards, IR. Intuition, evidence, and safety. *Lancet* 2004 Jul;364:387.
- 57- Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Safety* 2000 Jun; 22(6):415-23.
- 58- Dubow JS, Leikin J, Rezac M. Acute chorea associated with metoclopramide use. *Am J Ther.* 2006 Nov-Dec;13(6):543-4.
- 59- Carmo AC, Salomão PDN, Oliveira-Filho RM, Simões MJ, Kulay Júnior L. Effects of Domperidone on Pregnant Albino Rats Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2000 Mar; 22(2): 107-111.

ANEXO 1 – Ficha de Atendimento do CIT/SC

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA - CIT/SC	09/05/2007 16:43:51 SACIT Coletor
Ficha: 12/2005 Ficha: 12/2005		
.: FICHA DE CASO - HUMANA .:		
.: Dados do Atendimento .:		
.: Gerais .: Data: 01/01/2005 - Hora: 17:45 Número do Prontuário: - Meio: Telefônico - Hospital - Pronto Socorro Telefone do Atendimento: 0800 643 5252 Responsável:	.: Paciente .: Nome: Idade: 6 Mes(es) Peso: 4 Kg Sexo: Ocupação: Menor de 7 Anos Município: Instrução: Não se Aplica Gestante: Não se Aplica	
.: Requisitante .: Nome: Telefone: Ocupação: Médico Município:	.: Hospital .: Nome: Município: Telefone:	
.: Dados da Ocorrência .:		
Exposição Data / Hora: 01/01/2005 / 15:45 Circunstância: Erro de Administração Local: Residência Tipo: Aguda Tempo Decorrido: 59 Minutos(s) Via(s): Oral	Categoria: Reação Adversa Zona: Urbana Município: Avaliação: Envenenamento Leve Duração: Manifestações Clínicas: Sim	
.: Manifestações Apresentadas .:		
Neurológicas / Psíquicas: Distonia, Hipertonía, Irritabilidade, Opistotono		
.: Dados do(s) Agente(s) Toxicante(s) .:		
1) Nome: Bromoprida - Princípio: Bromoprida Grupo: Antieméticos - SubGrupo: Antidopaminérgicos - Classe: Medicamentos - Dose: -		
.: Dados do Encerramento .:		
Internação: Sim Evolução: Cura	Dias de Internação: 1 Responsável:	Análises Toxicológicas: Não
Responsável pela Validação:		
.: História / Acompanhamentos .:		
Medida já Tomadas: Uso de benzodiazepínicos. Orientação Fornecida: Biperideno, diazepam, controlar coloração e temperatura corporal. Realizar exames. Bibliografia Consultada: sistema de informação		
Paciente deu entrada na emergência da CELP apresentando opistotono, olhar fixo, irritabilidade(sinais extrapiramidais) pós uso de 5 gotas de bromoprida. O médico usou benzodiazepínico na paciente e a criança melhorou, estando no momento dormindo, sem os sinais extrapiramidais, eupnéica, corada.		

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº. 001/2005, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma ;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:
 - 15 minutos para o aluno;
 - 05 minutos para cada membro da Banca;
 - 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

- 1. FORMA
- 2. CONTEÚDO
- 3. APRESENTAÇÃO ORAL
- 4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____